

**DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT ACTUEL
DE L'EPITHELIOMA INTRAEPITHELIAL
DU COL UTERIN
A LA CLINIQUE GYNECOLOGIQUE DE LYON**

Travail de la Clinique Gynécologique de Lyon
(Professeur J. MATHIEU)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hampartzoum-Jean MINASSIAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Assistant d'Anatomie

Né le 11 Janvier 1934, à LYON (2°)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 206

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT ACTUEL DE L'EPITHELIOMA INTRAEPITHELIAL DU COL UTERIN A LA CLINIQUE GYNECOLOGIQUE DE LYON

Travail de la Clinique Gynécologique de Lyon
(Professeur J. MATHIEU)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hampartzoum-Jean MINASSIAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Assistant d'Anatomie

Né le 11 Janvier 1934, à LYON (2^e)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires : MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE,
MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON
WERTHEIMER.

PROFESSEURS

Clinique urologique MM.	CIBERT.	Pathologie générale et ex-	
Physique biologique	PONTHUS	périmentale	GIRARD Paul.
	(dét. à Bey-	Anatomie	LATARJET.
	routh).	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique neuro-psychiatri-	DECHAUME.	Clinique médicale D	GIRARD Marcel.
que et hygiène mentale		Pathologie médicale	VACHON.
Chimie organique et toxi-	CHAMBON.	Physio-pathologie des voies	
cologie	PAUPERT-	respiratoires	GALY.
Clinique médicale B	RAVAULT.	Radiologie	PAPILLON.
		Clinique médicale infantile	
Clinique et prophylaxie	FROMENT	et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
cardio-vasculaires	CROIZAT.	Thérapeutique	GONIN.
Clinique médicale C		Bactériologie	MONNET.
Clinique biologique et mé-	X...	Physiologie et pathologie	
dicale	MALLET-GUY.	obstétricales	BANSSILLON.
Clinique chirurgicale A ..	REVOL.	Physiologie B	CHATONNET.
Pharmacie galénique	PIGEAUD.	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Clinique obstétricale	BOURRET.	Clinique de chirurgie ortho-	
Médecine du travail	LEVRAT.	pédique	TRILLAT
Clinique médicale A		Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Hygiène et action sanitaire	SOHIER.	Clinique de chirurgie et	MARION
et sociale	NETIEN.	d'orthopédie infantiles .	Joseph.
Botanique et cryptogamie .	BERTRAND.	Matière médicale et légis-	
Clinique chirurgicale C ..		lation pharmaceutique .	DORCHE.
Chimie analytique phar-	BADINAND.	Histologie et embryologie .	DUMONT Louis.
maceutique		Chimie	PERROT.
Pharmacie chimique et	DREVON.	Physiologie A	CIER J.-F.
pharmacologie		Thérapeutique chirurgicale	
Médecine légale et déon-	ROCHE.	et chirurgie opératoire .	PERRIN J.
tologie		Clinique de chirurgie car-	
Parasitologie et pathologie	COUDERT.	drique	MICHAUD Pierre.
exotique		Clinique médicale infantile	X...
Clinique d'oto-rhino-laryn-	MOUNIER-	Clinique gynécologique ..	MATHIEU.
gologie et d'audio-pho-	KUHN.	Biologie médicale et phar-	
nologie	PAUFIQUE.	macodynamie	FAUCON.
Clinique ophtalmologique .		Clinique des maladies in-	
Clinique de dermatologie,	THIERS.	fectieuses	BERTOYE.
syphiligraphie et aller-		Biochimie appliquée	VINCENT D.
gologie	BRUN.	Pharmacodynamie	CIER A.
Clinique de pneumo-phti-		Hydrologie thérapeutique,	
sologie		climatologie et écologie	
Clinique chirurgicale or-		sociale	X...
thopédique et trauma-		Chimie biologique et mé-	
tologique	MM. CREYSSSEL.	dicale	X...
Clinique carcinologique ..	DARGENT.	Clinique médicale infantile	X...
Anatomie pathologique ..	GUICHARD.	Clinique chirurgicale B ..	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM.	BERGER.
Neuro-chirurgie		MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique		COLLET.
Hygiène et climatologie		LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique		LIARAS.
Neuro-chirurgie		LECUIRE.
Médecine générale		REVOL.
Thérapeutique chirurgicale		GOINARD.
Médecine générale		PONT Maurice.
Pathologie métabolique et rénale		TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.
Hygiène	THIVOLET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Médecine générale	MM. LAMBERT.
Electro-radiologie	PINET.	Médecine générale	FRIES.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Pédiatrie	GILLY.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	ROBERT.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Anatomie	BOUCHET.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	BETHENOD.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Immunologie, sérologie, hé-	
Electro-radiologie	BUFFARD.	matologie	GERMAIN.
Médecine générale et thé-		Pédiatrie	LARBRE.
rapeutique	LEJEUNE.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Médecine générale	VIALA.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Bactériologie, parasitologie,	
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	virologie	VINCENT.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Histologie et embryologie	GIROD.
Médecine générale	DELAHAYE.	Chimie biologique	GRAS.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Chimie analytique	MALLEIN.
Electro-radiologie diagnostic		Chirurgie générale	MARET.
et thérapeutique	GIRAUD.		VIALIER-
Anesthésiologie	MICHEL.	Bactériologie	RAYNAUD.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Chirurgie générale	MICHOULIER.	Médecine légale	COLIN.
Dermatologie	COLOMB.	Chimie biologique	BERTRAND.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Pharmacie galénique	MM. ROLLET.
Hygiène	RIFFAT.	Bactériologie	FLEURETTE.
Physiologie	FLANDROIS.		

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale	MM. MARION Pierre.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Médecine générale	GARDE.
	Georges.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	DEVIC.	Médecine générale	MORNEX.
Obstétrique	DUMONT	Gynécologie obstétricale	NOTTER.
	Martial.	Médecine générale	NORMAND.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	PERRIN André.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Stomatologie	DUMAS.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Obstétrique	GARMIER.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Médecine générale	NOEL.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Orthopédie	SCHNEPP.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN
			Alain.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. MATHIEU

Assesseurs : MM. LATARJET, FEROLDI et DE MOURGUES

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

Elle s'est dévouée avec amour pour nous, nous lui dédions cette thèse en témoignage de notre affection et de notre reconnaissance.

A MON PERE

Il fut pour nous un exemple de travail.

A MA SŒUR ALICE, A MON FRERE NAZAR

Leur aide me fut très précieuse.

A MA BELLE-SŒUR

A MON NEVEU

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MATHIEU

Au cours de deux semestres passés dans son service, nous avons été énormément séduit par la personnalité de ce maître. Nous avons apprécié sa grande culture chirurgicale et ses dons de clinicien. Ses qualités humaines, sa simplicité et son dévouement auprès des malades en font véritablement un Patron qu'on admire.

Il nous a aidé sans compter dans ce travail en nous faisant profiter de sa grande expérience. Il a toujours fait preuve envers nous d'une grande gentillesse et il n'a cessé de nous donner d'innombrables preuves de sa bienveillance et de son affection à notre égard. Nous sommes très fier d'être accueilli parmi ses élèves. Nous espérons lui prouver notre gratitude et l'assurons de notre entier dévouement et de notre entière affection.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LATARJET

Nous avons très apprécié le semestre passé dans son service. Nous avons énormément bénéficié de la clarté de son enseignement. Il nous a séduit par l'élégance de sa technique opératoire. Il nous a toujours apporté un appui bienveillant. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail. Nous l'assurons de notre entière et sincère gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FEROLDI

Il a accepté de nous aider et de nous conseiller utilement dans cette science fondamentale. Ses hautes compétences et sa renommée dans ce domaine sont fort connues. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Nous le prions de croire à notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DE MOURGUES

Nous l'avons rencontré à plusieurs étapes de notre carrière hospitalière. Il nous a toujours aidé avec bienveillance et sympathie. Son dynamisme, la rigueur de ses indications et la maîtrise de son geste opératoire n'ont d'égal que son affabilité légendaire. Que ce travail loin de ses préoccupations habituelles soit le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. POLLOSSON
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GUILLEMINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DE MOURGUES
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. REBOUILLAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. WERTHEIMER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. SAUTOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DESCOTES
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LATARJET
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DE MOURGUES
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MATHIEU
MONSIEUR LE DOCTEUR J. MOUSSELON
MONSIEUR LE DOCTEUR Y. ROCHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CIBERT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DURAND

} 2 semestres

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MOUSSELMON

Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons eu la chance et la joie de travailler deux semestres à ses côtés. Nous avons été impressionné par la maîtrise de son geste chirurgical à la fois simple, précis et efficace. Ses qualités opératoires et la précision de son diagnostic constituent pour nous un exemple à suivre. Nous avons trouvé en lui un maître accueillant qui a toujours fait preuve envers nous d'une sympathie bienveillante. Il nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet. Son aide et ses conseils éclairés nous furent très utiles. Nous ne lui dirons jamais assez toute notre reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour nous. Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre fidèle dévouement.

MONSIEUR LE DOCTEUR Y. ROCHET

Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons été très heureux de faire un semestre à ses côtés. Il nous a accueilli avec beaucoup de cordialité et de gentillesse. Il nous a fait profiter de ses connaissances et de son expérience chirurgicale. Nous l'en remercions très vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Il a guidé avec chaleur nos premiers pas dans la carrière médicale. Ses qualités de clinicien et son inlassable dévouement auprès des malades resteront pour nous un exemple. Nous voulons lui exprimer ici toute notre reconnaissance.

AU DOCTEUR MIKAELIAN ET DOCTEUR VILLEDIEU

Ils nous ont apporté une collaboration amicale. Leur expérience de gynécologie médicale nous fut très utile. Nous leur exprimons nos plus vifs remerciements.

AU DOCTEUR HAOUR

Il nous a fait l'honneur de rédiger le chapitre de cytologie, nous l'en remercions vivement.

Les lectures anatomo-pathologiques ont été faites par :

LE PROFESSEUR MARTIN, LE PROFESSEUR FEROLDI,
LE PROFESSEUR PLAUCHU ET LE DOCTEUR GABRIEL

Les examens de cytologie ont été pratiqués par :

LE DOCTEUR HAOUR, ET LE DOCTEUR CONTI.

A NOS MAÎTRES A LA FACULTÉ

Laboratoire d'Anatomie

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LATARJET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-E. DUROUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BOUCHET

Laboratoire de Médecine Opératoire

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. LABRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PERRIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. FRANCILLON

A NOS CONFÉRENCIERS DE CHIRURGICAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VIARD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. REBOUILLAT

Si nous avons largement bénéficié de
son enseignement, il fut surtout pour
nous un véritable ami.

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS REBOUILLAT, ARNAUD, GUILLOT,
BOULIER, PASQUIER, CHASSARD, CHABAL.

A TOUS NOS AMIS ET CAMARADES DE L'INTERNAT

AU DOCTEUR A. LAFAURE

Ami de toujours.

PLAN

— INTRODUCTION

Chapitre Premier — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- » II — PRESENTATION DES OBSERVATIONS
- » III — MOYENS DE DETECTION ET DIAGNOSTIC
- » IV — LES METHODES THERAPEUTIQUES
- » V — LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES
- » VI — LES RESULTATS
- » VII — LE DEPISTAGE

— CONCLUSIONS

— BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le sens et l'interprétation de l'EPITHELIOMA INTRA-EPI-
THELIAL du col utérin ou CANCER « IN SITU » de même que
les problèmes soulevés par sa reconnaissance anatomo-patho-
logique, ont été largement débattus et fait l'objet de nombreux
travaux dans tous les pays.

Nous traiterons surtout l'aspect pratique de l'E.I.E. c'est-
à-dire, le diagnostic clinique et le problème thérapeutique.
L'accord est loin d'être fait dans ce domaine. Aussi nous nous
efforcerons, après une analyse objective des méthodes, de notre
expérience et de celle des autres, de poser des indications
thérapeutiques, donc de codifier un traitement.

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — Définition et étude anatomique

A. — Historique

Il est classique d'attribuer à Schauenstein (1908) la première relation d'un aspect cancéreux in situ du col utérin, à Pronat (1909) la reconnaissance de la nature cancéreuse de cette lésion, à Rubin (1910) la description de ses critères histologiques. C'est enfin Stone (1916) qui émet les premières réserves sur la malignité de l'épithélioma intra-épithélial. Depuis, de très nombreuses publications ont traité de l'épithélioma intra-épithélial. Son interprétation varie selon l'expérience et la conception de chacun. Les variations s'expliquent du fait qu'on est en présence d'une série d'aspects intermédiaires entre l'atypie épithéliale simple et le cancer envahissant et qu'il est très difficile d'en déterminer les limites précises.

L'évolution de certaines lésions cervicales vers le cancer est un fait actuellement admis par tous les auteurs. Les états particuliers évoluant vers la malignité ont été l'objet de plusieurs essais de classification. Ainsi, en Allemagne, Hinselman (1930-1932) grâce au colposcope distingue les atypies simples. L'école zurichoise avec Muller, Wespi, Haefeli, Glahlar et Held n'accepte pas la classification d'Hinselman et la modifie. Les auteurs de langue anglaise tels que Younge, Hertig et Armstrong (1944), adoptent d'autres stades évolutifs.

L'école danoise avec Petersen (1955) et Lange (1960) adopte la conception d'Hinselman et schématise ainsi les groupements lésionnels :

- I. — Hyperplasie épithéliale simple.
- II. — Hyperplasie épithéliale avec anomalies nucléaires.
- III. — Cas limites avec suspicion d'envahissement.

Les groupes II et III correspondent aux épithélioma intra-épithéliaux.

Hamperl (1959-1961)) a essayé de préciser à quel moment l'épithélium intra-épithélial devient envahissant.

B. — Définition et critères adoptés en France

En France, les meilleurs critères qui ont été proposés pour définir l'épithélioma intra-épithélial du col utérin, ont été proposés à la suite du Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue Française à Alger en 1952. Ils ont été mis au point par Moricard et définitivement adopté en mars 1952 à l'hôpital Broca, par Mme Laborde, MM. de Brux, Delarue, Funck-Brentano, Grigouroff, Hugenin, Moricard, Moulonguet, Oberling, réunis sous la présidence du P^r Lacassagne. En voici le texte : « L'épithélioma intra-épithélial (in situ ou pré-invasif) est une lésion néoplasique maligne du revêtement du col (exo ou endocol) sans envahissement du tissu conjonctif sous-épithélial. Comme il n'y a pas de caractères cytologiques spécifiques de la cellule cancéreuse, on est obligé de rechercher des anomalies morphologiques dont le groupement permet de faire le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial. Le diagnostic histologique ne peut donc être fondé que sur des groupes de critères dont les plus importants sont :

- 1°) des anomalies cellulaires ;
- 2°) des anomalies architecturales de l'épithélium.

1° ANOMALIES CELLULAIRES.

a) *Anaplasie* : irrégularité de taille et de forme des cellules, basophilie du cytoplasme, diminution ou disparition du glycogène, augmentation du rapport nucléo-plasmatique.

b) *atypies nucléaires* : gigantisme, multiplicité des noyaux, noyaux polylobés, anomalies nucléaires telles que augmentation de volume ou de nombre.

c) *anomalies de prolifération.*

- quantitative : mitoses en nombre excessif ;
- qualitative : mitoses anormales (pluripolaires), anomalies de position des chromosomes, possibilité de polyploïdie ;
- topographique : présence de mitoses dans les couches superficielles.

2° ANOMALIES ARCHITECTURALES.

a) discontinuité entre le revêtement normal et le revêtement pathologique en raison des anomalies sus-décrites ;

b) bouleversement structural avec disproportion relative des différentes couches (accroissement de l'épaisseur de la couche indifférenciée).

Quand tous ces caractères coexistent, le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial est probable. Mais aucun d'eux pris individuellement n'est spécifique de sorte que le diagnostic ferme devient très difficile ou même impossible lorsqu'un petit nombre seulement de ces caractères sont constatés ; les plus importants sont :

- l'anaplasie ;
- les anomalies qualitatives de la mitose ;
- la discontinuité structurale.

Puis, plus tard, en 1961, Moricard précisait encore les caractéristiques de l'E.I.E. à l'occasion d'une nouvelle table ronde.

a) la basophilie, l'anaplasie, la disparition du glycogène ;

b) l'existence d'une prolifération anormale : les mitoses sont nombreuses dans toutes les couches de l'épithélium pathologique, elles sont présentes dans les couches superficielles. Elles montrent des anomalies sur la position des chromosomes (métaphores aux chromosomes dispersés (Moricard), métaphores à 3 groupes (Parmentier et Dustin) qui sont des anomalies du même ordre ;

c) l'existence d'une membrane basale réticulaire continue qui sépare le chorion et l'épithélium pavimenteux pathologique, aussi bien dans l'endocol que dans l'exocol qui est particulièrement bien visible au niveau des glandes cervicales où l'épithélium a pu pénétrer ;

d) le degré de pénétration dans le canal cervical de l'épithélium pathologique qui remplace l'épithélium cylindrique dans le canal cervical ou dans les glandes cylindriques cervicales ;

e) l'existence d'une anaplasie qui est très habituelle, mais qui peut faire défaut si les processus de kératinisation sont intenses ; ce fait est évident quand il s'agit d'une leucoplasie ayant évolué en épithélioma intra-épithélial ;

f) sur l'existence d'une polyploïdie, qui est inconstante, elle est présente dans environ 10% des cas que nous avons étudiés, mais cette polyploïdie nous paraît être un argument très important pour considérer l'épithélioma intra-épithélial comme étant réellement un cancer.

Si l'aspect général que nous venons de décrire se retrouve dans tous les épithéliomas intra-épithéliaux, il reste néanmoins possible d'en distinguer trois variantes histologiques : aspect indifférencié, aspect différencié et aspect intermédiaire. Elles se caractérisent par l'affinité tinctoriale, la densité en cellules, l'abondance du cytoplasme, le nombre des mitoses.

C. — Etude anatomique

Celle-ci a été bien réalisée par Fruhling, Philippe et Renaud dans les Annales d'Anatomie Pathologique (1962). Cette étude permet de tirer des conclusions pratiques qui sont utiles aux cliniciens.

a) RÉPARTITION TOPOGRAPHIQUE.

Leur étude a porté sur 68 E.I.E.

1° *Longueur globale* : moyenne : 0,89 cm

valeur extrême : 0,20 cm et 2,7 cm

(SCHÉMA 1)

Nous voyons également par ce schéma que l'E.I.E. est en moyenne plus étendu dans le canal cervical que sur la portion vaginale du col.

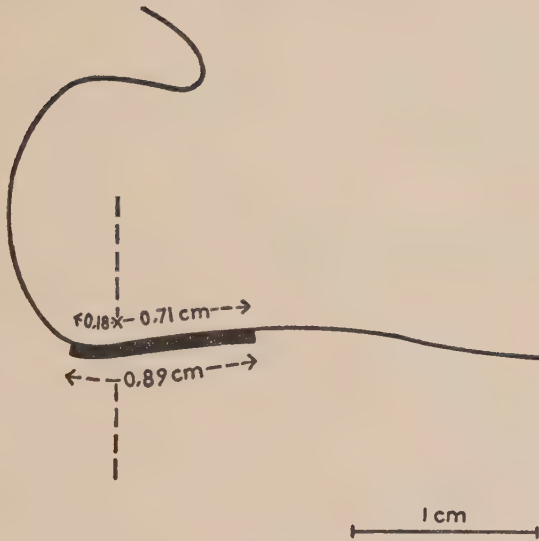
2° *Distribution par rapport à l'orifice cervical externe.*

le schéma montre bien la localisation préférentielle au niveau de l'orifice externe du col.

Sur 64 cas : 1 seul est franchement exocervical
3 purement endocervicaux.

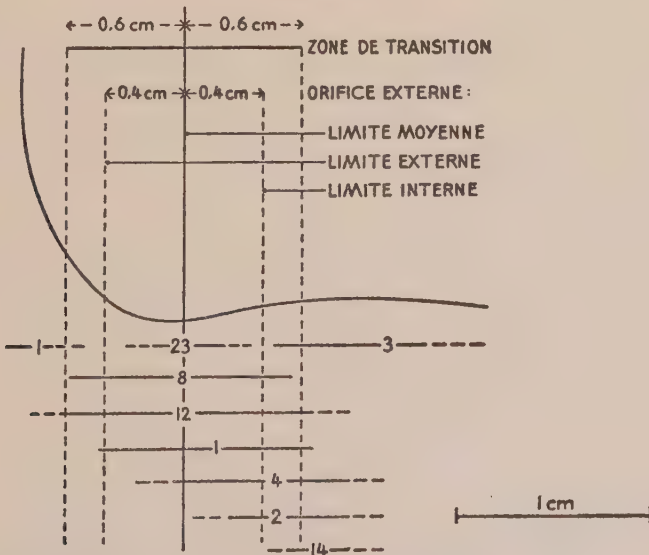
(SCHÉMA 2)

SCHÉMA 1



Schémas du col utérin : longueurs moyennes de 68 épithéliomas intraépithéliaux par rapport à l'orifice cervical externe (figuré en traits discontinus).

SCHÉMA 2



Répartition de 68 épithéliomas intraépithéliaux par rapport à l'orifice cervical externe.

3° *Distribution topographique*, par rapport à la zone de transition épithéliale.

La jonction entre les 2 épithéliums cylindrique et pavimenteux ne se fait pas en pratique par une réunion brutale. Son siège est également très variable par rapport à l'orifice cervical externe.

76 % des E.I.E. se trouvent au niveau de cette zone de transition. Quant à sa localisation, elles ne dépassent pas 0,6 cm de part et d'autre du niveau moyen de l'orifice cervical externe anatomique.

4° *Fréquence de l'extension sur l'exocol*. Le siège de la limite inférieure de l'E.I.E. est le suivant :

— *exo-cervical* ou periorificiel donc théoriquement apparent au spéculum : 44 %

— *orificiel*, donc imparfaitement visible au spéculum : 31 %

— *endocervical*, par conséquent non visible au spéculum : 25 %.

5° *L'extension glandulaire*.

Les glandes sont intéressées par la prolifération néoplasique dans 85 % des cas.

Si cet envahissement en profondeur atteint 0,3 cm, Reagan et Hicks (1953) admettent qu'il s'agit d'un cancer invasif. En fait cette distance varie avec la structure anatomique de chaque col et Fruhling pense comme Moricard qu'il est préférable de contrôler que l'épithélioma ne dépasse pas en dehors la tangente profonde des glandes.

6° *Extension sur le pourtour orificiel*.

— 18 % intéressent la totalité de la circonférence

— 60 % les 3/4 de la circonférence

— 22 % la 1/2 de la circonférence.

7° *Problème de l'origine multicentrique*.

Fruhling ne rapporte qu'un cas avec 2 foyers distincts (1 sur exocol, 1 autre à 2,6 cm de l'orifice externe dans le C.D.S. vaginal). D'autres auteurs en ont rapportés : Brindgardner et Horava (1958), Takeushy et Mac Kay (1960). Mais en dehors des

foyers nettement séparés, il est difficile de démontrer la multifocalité des E.I.E. du col.

b) CONSÉQUENCES PRATIQUES.

Cette étude topographique a un intérêt certain pour le clinicien.

1° Les épithéliomas intra-épithéliaux sont toujours limités à l'extérieur par la muqueuse exocervicale, ce qui implique, en cas d'ectropion, une biopsie supplémentaire sur la marge externe.

2° Le siège de la limite inférieure de l'épithélium intra-épithélial est accessible à la biopsie dans 3/4 des cas seulement. Dans les autres cas, seul le curetage endocervical peut l'atteindre.

3° L'étendue de l'E.I.E. sur l'orifice cervical externe intéresse toute la circonférence dans 1/5 des cas seulement, d'où l'intérêt de biopsies larges sur chaque quadrant.

II. — Problèmes de diagnostic

Ce problème est fondamental puisque le diagnostic de l'E.I.E. implique un acte thérapeutique assez important. Ce diagnostic dépend donc des anatomopathologistes, et il n'y a pas lieu ici de développer ces problèmes qui relèvent du spécialiste et que nous ne ferons que résumer.

Deux causes d'erreur interviennent dans le diagnostic : l'une est de majorer une lésion bénigne réversible et faire pratiquer un traitement mutilant ; l'autre cause d'erreur est d'ignorer que le fragment examiné représente en réalité les marges d'un cancer envahissant.

I. — Les dystrophies

En effet, elles représentent les lésions non cancéreuses de l'épithélium pavimenteux cervical. Moricard en a fait une étude et une classification précise :

a) les lésions dystrophiques par insuffisance hormonale.

b) les lésions dystrophiques d'origine inflammatoire avec les causes d'erreur qui sont bien corrigées par une antibiothérapie. Les vaginites à trichomonas feraient poser aussi des problèmes difficiles qui sont actuellement résolus par un traitement préventif antiparasitaire.

c) métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique cervical.

d) les lésions dystrophiques régulières de l'épithélium pavimenteux. Elles réunissent les dysplasies et les leucoplasies régulières.

e) les lésions dystrophiques irrégulières qui groupent les dysplasies et les leucoplasies irrégulières. Ce sont des lésions qu'on a tendance à classer comme suspectes et qui constituent une zone limite entre l'épithélioma intra-épithélial et les lésions dystrophiques bénignes.

II. — L'épithélioma intra-épithélial en marge d'un E.I.E. envahissant

Le diagnostic différentiel se complique encore par le fait que l'image histologique d'E.I.E. peut également se rencontrer, surtout dans 2 cas :

1° en marge d'un épithélioma au début de son envahissement ;

2° à la périphérie d'un épithélioma pavimenteux franchement envahissant.

A) L'ÉPITHÉLIOMA « INTRA-ÉPITHÉLIAL » AU DÉBUT DE SON ENVAHISSEMENT.

En présence d'un E.I.E. l'anatomopathologiste va chercher s'il n'y a pas déjà une invasion du chorion sous-jacent. En 1953, Mestwerd définit un cancer intermédiaire entre l'E.I.E. et le stade clinique I : le microcarcinome : il s'agit d'un néoplasme franchement envahissant, mais ne dépassant pas 5 mm de diamètre : toutefois, le terme de microcarcinome, comme le rappelle Antoine est d'interprétation ambiguë et devient dangereux si l'on ignore qu'il peut déjà être métastatique : en

effet, il représente une étape évolutive déjà avancée : il représente ce qu'on appelle aujourd'hui le stade 1 a.

Hamperl (1959) estime que les éléments cellulaires qui rompent la membrane basale pour pénétrer dans le tissu conjonctif ne constituent pas forcément de véritables cancers envahissants, mais peuvent être bloqués par la réaction conjonctive ou même détruits par les polynucléaires. Par contre, Fiedler et coll., (1960) en étudiant 16 cas d'épithélioma à leur début d'envahissement démontrent que les lésions sont en fait très évoluées et qu'elles ont une tendance à la confluence. Fruhling en rapporte 16 cas. La statistique du service en comporte 7 cas sur 31. E.I.E. La proportion classique de 20 % est donc presque toujours retrouvée.

B) LES ASPECTS D'E.I.E. EN MARGE OU A DISTANCE D'UN ÉPITHÉLIOMA PAVIMENTEUX AU STADE CLINIQUE 1.

En effet, les anatomopathologistes ne méconnaissent pas ces aspects ; récemment De Brux a fait une étude histologique et pronostique des zones de bordures des carcinomes épidermoïdes du col : sur 75 cancers invasifs, 31 ont montré une zone de bordure de carcinome intra-épithélial qui représente donc un mode très fréquent d'extension en surface du cancer, mais cette cancérisation est progressive avec surtout une *évolution lente*.

III. — Signification et évolution

Actuellement, il semble que 2 points de vue soient défendus à ce sujet.

1° Celui d'un état précancéreux précédent obligatoirement tous les cancers avérés, mais pouvant également régresser dans une proportion importante (Inselman, Lange, Petersen, Wespi).

2° Celui d'un cancer à son stade intra-épithélial pré-invasif et irréversible (Delarue, Funck-Brentano, Moricard). Pour la plupart des auteurs, non seulement tous les cancers invasifs proviennent d'E.I.E. préexistants, mais tous les épithéliomas intra-épithéliaux deviennent envahissants dans des délais variables (De Brux, Hertig, Masson, Young).

D'autres défendent une opinion plus menacée et l'envisagent comme une forme particulière de processus cancéreux, mineure, très lentement évolutive.

A. — Pourcentage d'E.I.E. dans une population donnée

L'estimation de ce pourcentage dans une population est fournie par l'examen des frottis vaginaux pratiqué systématiquement chez des sujets de 30 à 60 ans. Le pourcentage est de 4/1.000.

Auteurs	Nombre d'observations	Nombre d'épithéliomas intra-épithéliaux pour 1 000 examens
Kaufmann et coll. (1950).	10 029	4,4
Nieburgs et Pund (1950).	10 000	7
Cuyler et coll. (1951)	15 217	6,2
Scapier et coll. (1952) ...	10 800	2,4
Carter et coll. (1952)	18 632	6,7
Reagan et Hicks (1953) ..	10 553	3,9
Peightal et coll. (1955) ..	5 847	12
Kaiser et coll. (1960)	608 200	2,45
Nuovo (1961)	39 759	4
Kruger (1961)	83 767	1,5

B. — Rapports E.I.E. et lésions bénignes du col

On sait combien la limite est peu tranchée et le problème souvent difficile.

Moricard trouve 108 E.I.E. sur 1.120 anomalies bénignes qui se décomposent ainsi :

- 69 dysplasies à noyaux irréguliers sans prolifération anormale.
- 628 dysplasies à noyaux réguliers sans kératinisation superficielle.
- 249 leucoplasies.
- 128 métaplasies pavimenteuses de l'épithélium cylindrique endocervical, ce qui représente au total 10 % environ des anomalies bénignes.

Des données statistiques et évolutives permettent d'affirmer que l'E.I.E. naît non pas d'un revêtement normal mais bien d'un épithélium cervical préalablement modifié.

**C. — Rapports épithélium intra-épithélial et épithélium invasif
stade 1**

Il est de 1 E.I.E. pour un peu moins de 4 invasifs (d'après les chiffres qui ont été communiqués au Congrès de Nancy).

Le pourcentage habituellement donné aux U.S.A. est de 1 E.I.E. pour 1 lésion invasive.

On explique cette différence par le fait qu'aux U.S.A. les critères de diagnostic ne sont pas les mêmes. En effet, en Europe, 3/4 de ces lésions sont éliminées du cadre de l'E.I.E.

D'autre part, cela tendrait à prouver que tous les E.I.E. deviennent invasifs dans une population donnée puisque le rapport est de 1 ; mais cette évolution systématiquement invasive n'est pas prouvée de façon formelle.

D. — Evolution vers la malignité

Ce problème est évidemment d'une importance capitale pour le clinicien. La meilleure manière de connaître la nature exacte de l'E.I.E. consiste à étudier son évolution par la recherche

Auteurs	Type lésionnel	Nombre de cancers avérés apparus au cours de la 1 ^{re} année	Nombre total de cancers invasifs	Délais d'apparition	
				Moyens	Extrêmes
O. Petersen	Epithéliomas intraépi- théliaux	84 cas	—	—	1 - 15 ans
	Cas limites	43 cas	5	—	0 - 15 ans
	127 cas				
P. Lange ..	Epithéliomas intraépi- théliaux	83 cas	4	18	3 m. - 10 a. et 6 mois
	Cas limites	17 cas	6	5 ans 2 ans et 8 mois	3 ^e m. - 7 a. et 5 mois
	100 cas	7 cas	24 cas		

des lésions qui lui succèdent. Les travaux de Petersen (1952-1961) et de Lange (1960) de Copenhague sont très démonstratifs. Ces auteurs prouvent l'évolution maligne de l'E.I.E. et en donnent une évolution chiffrée.

Donc cette évolution maligne se fait dans environ 25% des cas. Cependant, il faut noter que la durée de l'évolution est extrêmement variable allant de 3 mois à 15 ans.

En définitive, grâce aux observations de Petersen et de Lange, nous avons la preuve que l'E.I.E. peut se transformer progressivement en cancer invasif, selon un délai très variable. Certains d'entre eux peuvent *se stabiliser* ; on peut même se demander si dans certains cas, comme l'ont rapporté Middle et coll. en 1949 et Lee en 1956, l'E.I.E. ne serait pas susceptible de régresser ; mais il est probable que dans ces cas là, la lésion avait été enlevée en totalité lors du premier prélèvement. Certains anatomo-pathologiques se sont efforcé de diminuer l'importance de ce problème en exigeant pour le diagnostic, des critères histologiques de plus en plus sévères. On risque alors de courir le danger inverse, c'est-à-dire de méconnaître certaines formes d'épithélioma intra-épithélial, avec pour conséquence l'application d'un traitement n'ayant pas toute l'efficacité exigée.

IV. — E.I.E. et gravidité

On a cru longtemps que l'E.I.E. était plus fréquent au cours de la grossesse et que sa régression était alors presque de règle. Cette prise de position a été très critiquée ; en fait, la fréquence des E.I.E. est sensiblement égale au cours et en dehors de la gravidité.

Auteurs	Nombre de cols gravides examinés	Epithéliomas intra- épithéliaux p. 1 000
Epperson et coll. (1951) .	286	3,5
Nesbitt et Hellmann (1952)	300	6,6
Hamperl, Kaufmann et Ober (1954-61)	463	30
Marsh et Fitzgerald (1956)	3 970	4,9
Carter et coll. (1956)	10 053	6,4
Bret et Coupez (1958) ...	1 798	6
Held (1961)	500	12
Musset (1961)	1 000	8
Nuovo (1961)	8 439	3,7
Boutselis et Ullery (1964)	62 740	69

La régression spontanée des images d'E.I.E. diagnostiquée au cours de la grossesse a été fréquemment signalée.

Auteurs	Nombre de cas pendant la grossesse	Après accouchement	
		Persistant	Ayant régressé
Te Linde (1954)	4	4	—
Rawson et Knoblich (1957) .	13	3	10
Johnson, Hertig et coll. (1960)	9	8	1
Held (1961)	6	4	2
Musset (1961)	8	5	3

Le nombre d'E.I.E. qui régressent ou qui n'évoluent pas vers la malignité est sensiblement identique au cours de la grossesse à celui rencontré en dehors d'elle.

En réalité, il existe au cours de la grossesse dans l'épithélium cervical déjà lésé, une accélération du rythme de multiplication s'accompagnant d'une basophilie intense et d'une maturation cellulaire quelque peu dysharmonieuse ; aussi, l'épithélium cervical peut revêtir des aspects qu'on peut considérer comme suspects de malignité, et il est bon de refaire un examen anatomo-pathologique quelques mois après la fin de la grossesse.

Conclusion générale

ETAPE DE CANCÉRISATION ET ÉVOLUTION DU PROCESSUS CANCÉREUX.

Fruhling, Philippe et Ranaud, au terme d'une étude très approfondie de l'E.I.E. nous apportent la conclusion suivante :

« L'E.I.E. du col utérin représente bien une étape obligatoire du cancer invasif. Cette étape, très importante est elle-même le résultat d'un éventail de lésions bénignes, inflammatoires et métaplasiques, insignifiantes en soi, mais dont les sommations multiples aboutissent à une lésion encore réversible, l'hyperplasie épithéliale, au delà de laquelle s'individualise l'E.I.E. à reversibilité aléatoire ».

Récemment, J.-E. Ayre, lors du Congrès de Cytologie (Paris 1965) établit l'origine et l'évolution du processus cancéreux de la manière suivante :

1° *Etape de la cancérisation.*

« Un certain nombre de faits cliniques, cytologiques, colposcopiques ainsi que les études effectuées sur des cultures tissulaires de virus prouvent que la cancérisation n'est pas un phénomène soudain.

Elle procède d'une suite de transformations lentes à partir des cellules normales qui subissent des modifications chimiques et morphologiques depuis la simple inflammation, en passant par les modifications caractéristiques de l'infection chronique, puis par les modifications cellulaires pré-malignes aujourd'hui appelées dysplasies en enfin celles connues sous le nom de carcinomes « in situ », pour atteindre enfin le stade véritable de cancer du col.

Les transitions sont progressives et se font selon des périodes de temps très variables.

La régression de ces étapes est possible dans certains cas ; en particulier lorsqu'il s'agit des stades les plus précoces ; une simple inflammation avec des atypies cellulaires est, comme on sait, réversible sous l'effet d'un traitement adéquat.

Entre l'inflammation chronique et le cancer « in situ », il peut y avoir régression vers la normale et d'autre part, le carcinome « in situ » lui-même peut être quiescent pendant

des années et occasionnellement régresser vers la normale : nous en avons des preuves mais ceci est très rare.

2° *Evolution du processus cancéreux.*

Il est probable que non seulement les cancers du col mais également ceux ayant d'autres localisations peuvent évoluer de la même manière avec dysplasies plus ou moins précoces et plus ou moins intenses progressant vers le stade « in situ », puis vers le stade de cancer infiltrant et métastatique. Les réactions immunologiques de l'hôte peuvent retarder ce processus, de telle sorte que les manifestations cliniques du cancer peuvent ne pas survenir et que l'individu peut décéder de tout autre cause.

D'autre part, le processus cancéreux avec ses 3 phases : dysplasie, cancer « in situ » et forme invasive peut survenir dans une courte période de temps, entraînant rapidement la mort, à moins que le diagnostic ne soit fait à temps et qu'un traitement effectif soit intitulé ».

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Nous avons réuni 31 *observations* qui s'échelonnent de 1953 à 1965, c'est-à-dire que notre expérience repose sur 12 *ans*.

Cette série qui peut paraître modeste est due en fait à un criblage soigneux des observations. Nous avons éliminé toutes les cytologies positives persistantes qui n'ont pas fait la preuve d'un E.I.E. histologique ; par contre nous avons gardé certaines dysplasies très suspectes, dont la limite avec l'E.I.E. est très difficile à trancher. Certaines observations sont moins complètes que d'autres, en particulier celles datant de 10 ans ou plus ; ceci s'explique par le fait que nous n'avions pas alors les moyens d'investigations d'aujourd'hui.

Ces observations proviennent de deux sources :

1° De la Clinique Gynécologique de Lyon, dont la chair a été occupée par Monsieur le Professeur Pollosson, et qui est actuellement occupée par Monsieur le Professeur Mathieu et ses adjoints le Docteur Mousselon et le Docteur Rochet.

2° Des services de l'Antiquaille et de l'Hôtel-Dieu de Monsieur le Professeur Mathieu et du Docteur Mousselon.

Observation N° 1

Mme LAM..., 59 ans.

Malade adressée le 8-4-57 dans le service pour polype du col cliniquement bénin.

A.G. : Ménopause 54-55 ans.

A.O. : 1 fille. Pas de F.C.

Histoire actuelle : Il y a 1 mois, *métrorragies* à 2 reprises.

Colposcopie : 10-4-57.

Zone I.N. mordant sur le cul-de-sac ant. + zone très suspecte. Biopsie.

Frottis le 10-4-57 : Groupe V.

11-4-57 : Examen anapath. AB 2915.

1° Polype muqueux.

2° Aucune suspicion de malignité sur les autres fragments.

Frottis 29-4-57 : présence de très nombreux éléments néoplasiques. Groupe V.

3-5-57 : *Exploration du canal cervical. Biopsie.*

Anapath. AB 3406.

Aucune suspicion de malignité.

7-2-58 : *Frottis* groupe V.

Présence de très nombreux éléments basaux.

Présence de très nombreux éléments néoplasiques.

Examen anapath. le 8-2-58. AC 969.

Il s'agit effectivement d'une leucoplasie avec hyperplasie épithéliale de surface notable, inflammation lymphocytaire sous-épithéliale. A noter la disposition tourbillonnante de certaines cellules épithéliales superficielles, l'existence de mitoses superficielles en plusieurs points, ces éléments conduiront à faire une réserve sur l'existence d'un « *épithélioma in situ* » sans que l'on puisse actuellement l'affirmer. A surveiller.

23-10-58 : Cytologie groupe V.

23-10-58 : *Biopsie d'une base de leucoplasie.*

Réponse 28-10-58 sur la nouvelle biopsie qui nous est parvenue, le dg. d'*épithélioma in situ* nous paraît à peu près certain, signé par la présence, à des hauteurs variables du revêtement malpighien muqueux, d'assez nombreuses cellules à gros noyaux monstrueux (à grossissement de 300 D). En outre, la formation en pleine muqueuse d'un petit globe épidermique flanqué d'une cellule anarchique est aussi une lésion très suspecte de cancérisation.

En résumé : Les réserves formulées lors du précédent examen se confirment : *l'épithélioma intra-épithélial* qui pouvait être alors discuté, étant donné qu'il siégeait sous une plaque de leucoplasie, s'impose aujourd'hui, puisque les lésions se retrouvent sous une muqueuse non leucoplasique.

4-12-1958 : Indication de *Radium*.

1^{er} temps intra-vaginal le 6-12-58.

2^e temps intra-utérin le 13-312-58.

26-2-59 : Frottis groupe II.

29-3-60 : Groupe II.

19-5-61 : Groupe II.

6-12-61 : Groupe II.

12-10-62 : Groupe II.

21-6-63 : Groupe II.

23-4-64 : Groupe II.

20-5-65 : Frottis groupe II. Excellent état général et local.

Observation N° 2

Mme To..., 49 ans.

A.O. : 4 enfants. Pas de fausse-couche.

Histoire actuelle : Vient pour des *métrorragies* le 12-4-56 à la consultation, ces *métrorragies* ayant débuté il y a quelques mois.

Examen négatif.

17-4-56 : Frottis groupe II (mais frottis de type pré-cancer, cellules d'Ayres).

Colposcopie : Ulcération. Zone I.N. Biopsie.

Résultat histopathologique : *Epithélioma épidermoïde spino-cellulaire non kératinisant, perforant la basale*.

Entre alors dans le Service le 11-6-56 : (12-6-56 : Frottis groupe III). Plus de *métrorragies*. Se plaint de lombalgies. On demande confirmation par une deuxième biopsie pratiquée le 13-6-56.

Examen anatomo-pathologique le 15 juin 1956 : « Les fragments qui nous sont parvenus intéressent uniquement la muqueuse exocervicale ; celle-ci est hyperplasique avec aspect parfois lobulé ; présence de mitoses dans les différentes couches, y compris la couche superficielle ; le chorion conjonctif sous-jacent est infiltré de lymphoplasmocytes, mais n'est pas envahi par l'épithélioma.

Si l'on se basait uniquement sur cette biopsie (sans tenir compte de la précédente qui a été revue et la réponse confirmée) on aurait répondu « *épithélioma in situ* ».

23-6-56 : *Radium* 1^{er} temps.

6-7-56 : *Radium* 2^e temps.

20-8-56 : Frottis : Groupe IV : persistance de l'action radium-thérapeutique avec anisocytose. Persistance de cellules néoplasiques irradiées.

11-1-57 : Radiothérapie complémentaire : 10.000 R. Le résultat semble bon.

26-2-57 : Frottis : Groupe II.

8-4-57 : Frottis : Groupe II.

Février 1963 : Bon état général, pas de métrorragie.

29-5-65 : Cytologie : groupe II.

Observation N° 3

Mme DON..., 36 ans.

Malade adressée dans le service pour leucoplasie lèvre supérieure.

A.O. : 1 enfant - 3 fausses-couches. Salpingite droite en 1949.

1950 : Appendicectomie + Fixation.

Histoire actuelle : En octobre 1956, pertes rosées pendant 2 jours.

Frottis : Cellules néoplasiques.

Biopsie du col le 10-11-56 : Anatomo-pathologique : tissu fibro-inflammatoire.

Le 10-12-56, colposcopie : Leucoplasie lèvre supérieure. Z.I.N. mordant sur le vagin.

Frottis : Groupe IV, mais traitement à la Roquessine, car métrite à trichomonas.

Biopsie du col : 2 fragments ont été examinés : l'un est revêtu par un épithélium pavimenteux hyperplasique légèrement inflammatoire, présentant des mitoses sur toute la hauteur de l'épithélium. L'autre fragment présente en certains points une hyperplasie et une lobulation de l'épithélium en surface. Les cellules indifférenciées sont disposées en tous sens et l'architecture régulière a disparu. Mitoses sur toute la hauteur de l'épithélium. Réaction inflammatoire sous-épithéliale sans envahissement néoplasique.

En somme, « *épithélioma in situ du col utérin* ».

3-4-57 : Frottis : Groupe III.

10-4-57 : Indication de *conisation*.

17-7-57 : Frottis : groupe II.

2-3-64 : Actuellement va bien au point de vue gynécologique.

Observation N° 4

Mme GRA..., 66 ans.

Consulte en 1953 pour *pertes rouges* sur prolapsus ancien.

A.O. : A eu 2 enfants. Ménopause à 40 ans.

Examen : prolapsus avec ulcération du col.

Frottis : 20-2-53 : *type III*.

Biopsie : 18-4-53 : résultat anatomo-pathologique (11.095) :

Sur plusieurs fragments examinés on observe la muqueuse malpighienne hyperplasique. La basale est bien dessinée. A ce niveau se voient d'assez nombreuses irrégularités nucléaires et quelques

mitoses. Le chorion sous-jacent est assez inflammatoire. En somme, lésions épithéliales dystrophiques, mais pas d'aspects nets d'épithélioma sur ces fragments.

18 mars 1953 : *Hystérectomie totale.*

Examen de la pièce opératoire (résultat anatomo-pathologique n° 2.640) :

Muqueuse hyperplasique envoyant de nombreuses digitations dans la profondeur. Assez nombreuses mitoses ; quelques atypies cellulaires.

Il s'agit d'un épithélioma in situ.

La malade a été perdue de vue.

Observation N° 5

Mme MAT..., 42 ans.

H.A. : Adressée dans le service en 1955 pour utérus fibromateux en rétroversion.

Biopsie : Examen anatomo-pathologique n° 5.866 : *Epithélioma intra-épithélial.*

19-7-55 : *Intervention : hystérectomie totale avec importante collerette vaginale.*

Examen du col. Anapath. : Z 5.093.

Il est incontestable que l'on retrouve dans la couche malpighienne moyenne quelques cellules à noyaux plus volumineux que les autres. Enfin sous ce territoire s'étale une nappe inflammatoire lymphoplasmoeytaire non retrouvée ailleurs et on assiste à une transformation métaplasique de Zondeck d'une glande cervicale. Dans ce bourgeon métaplasique encore se voient des cellules un peu atypiques et surtout des mitoses assez fréquentes, si bien que sur ce point limité on est en droit de parler *peut-être d'un début de cancérisation ?*

Revue en 1963 : va bien.

Revue le 15-5-65 : colposcopie : R.A.S.

Pas de zone iodo négative.

Frottis : groupe II.

Observation N° 6

Mme DEL..., 60 ans.

Ménopause à 52 ans.

Histoire actuelle : métrorragies intermittentes.

Biopsie du col.

Anatomo-Pathologique : X 5.781 : *épithélioma « in situ ».*

29-9-53 : *Intervention : Hystérectomie totale* avec large colpectomie.

Examen de la pièce opératoire : néoplasme de la cavité utérine ; le col tout entier est envoyé à l'examen.

Anatomo-Pathologique (X 6.086) :

1° Le corps utérin est infiltré par un épithélioma pavimenteux des muqueuses.

2° Sur le fragment du col, on trouve un fragment d'épithélium de surface microscopique au niveau duquel s'observent des atypies cellulaires et des monstruosités ; *il s'agit donc certainement d'un épithélioma « in situ »*.

1965 : Décédée de cause X. (probablement du K.C. du corps utérin).

Observation N° 7

Mme FAB..., 29 ans.

A.O. : 2 enfants. Une fausse-couche.

Motif de consultation (fin 1956) : *pertes rouges provoquées* au moment des rapports depuis 2 mois.

Frottis : 3 octobre 1956 : groupe II +++.

17-1-57 : *Examen* : gros col métritique.

Colposcopie : zone de remaniement très étendue. Erosion péri-orificielle plus étendue sur la lèvre antérieure. Base de leucoplasie à 6 H.

— Schiller faible sur la base, mais pas franchement négatif.

Frottis : groupe III. Etat précancéreux au stade 0.

Biopsie le 21-1-57 : Résultat anatomo-pathologique : (AB 521) : Cervicite subaiguë. La muqueuse malpighienne présente un état œdémateux avec de nombreuses atypies cellulaires *qui font penser à un épithélioma « in situ »*.

26-2-57 : *Conisation du col*.

On ne retrouve pas la lésion initiale sur la pièce de conisation ; on confirme le diagnostic de cervicite subaiguë simple.

31-5-65 : Va bien. *Frottis* : groupe I.

Observation N° 8

Mme Ro..., 21 ans.

Entrée le 7-2-56 pour col suspect.

Antécédents : Mariée depuis un an et demi. Pas d'enfant ; pas de fausse-couche.

Colposcopie le 9-1-56 : petit ectropion péri-orificiel.

Schiller : importante zone iodo négative à bords nets.

Biopsie le 31-1-56 : « *néo in situ* ».

Intervention le 1-2-56 : *Conisation du col*.

Examen anatomo-pathologique le 27-2-56 : le fragment envoyé a été totalement examiné. En somme, aspect de dystrophie épithéliale très suspecte, mais on ne voit pas d'argument absolument formel en faveur d'un néoplasme. *Dystrophie épithéliale très suspecte.*

14-4-56 : Frottis : groupe II.

23 juin 1958 : L'examen anatomo-pathologique est revu :

« Il s'agit, en effet, de lobules épithéliaux malpighiens appendus à la basale ou s'isolant dans le chorion sous-jacent. S'il n'y a pas de monstruosité cellulaires, il y a quelques mitoses en dehors de la couche génératrice. Le même aspect se retrouve d'ailleurs sur les pièces de conisation où une coupe longitudinale, qui montre le passage entre l'exocol et l'endocol, est également riche en formations du même ordre. Il faut classer cette lésion dans les néoplasmes ou, à la rigueur, dans les lésions préneoplasiques ».

19-11-59 : aucun trouble pendant trois ans. Deux très petites zones iodo-négatives à 2 heures. Frottis très hémorragiques (pas de valeur).

Observation N° 9

Mme DAV..., 44 ans.

Histoire actuelle : consulte le 2 octobre 1956 pour pertes rouges non provoquées depuis plusieurs mois.

Mariée en 1940. Pas d'enfants. Pas de fausse-couche.

Biopsie du col : pratiquée le 18-9-56, donne le résultat suivant :

La muqueuse malpighienne du col est épaissie, lisse en surface, vallonnée en profondeur. On constate la présence de mitoses en dehors de la couche génératrice, dans la partie moyenne ou superficielle de la muqueuse. On note également quelques anisocytoses et quelques anisocaryoses disposées sans ordre. La basale n'est pas effondrée, au-dessous d'elle le chorion est le siège d'une forte réaction lymphoplasmocytaire. *L'aspect histologique est en faveur d'un épithélioma « in situ » incipiens.*

On commence alors le traitement par la curiethérapie (2 temps de Radium).

Hystérectomie totale réalisée le 17 février 1957.

13-11-57 : frottis : groupe II.

11 mai 1965 : La malade va bien.

Observation N° 10

Mme GAL..., 37 ans.

Envoyée dans le service le 22-4-49 pour hydroporrhée et leucorrhée.

A.O. : un enfant décédé à la naissance. Une fausse-couche il y a 4 ans.

Opérée en 1950 : Salpingectomie bilatérale.

19-2-57 : Revient pour vérification de l'état du col.

Colposcopie : Zone I.N. à bords nets sur le bord droit.

Frottis : groupe II.

Examen anatomo-pathologique (AB 1.465) le 27-2-57 : Deux fragments ont été examinés :

— Le plus gros est constitué par un épithélium pavimenteux exocervical replié sur lui-même suivant une disposition serpigneuse, entourant deux kystes de Naboth ; en un point, nappe inflammatoire.

— Le plus petit comporte plusieurs formations épidermoïdes lobulées pluricentriques et hyperplasiques de cellules reliées entre elles par des épines intra-cellulaires. Il existe 3 ou 4 mitoses ou monstruosité cellulaires par champ qui font admettre « *l'épithélioma in situ* ».

La coupe a été revue : confirmation de ces conclusions.

— On n'a aucune précision sur le traitement effectué.

— La malade a été revue récemment en bonne santé.

Observation N° 11

Mme DIA..., 52 ans.

Entre dans le Service le 13-3-57 pour un syndrome abdominal aigu.

A.O. : 3 enfants. Pas de fausse-couche.

Examen : On sent, à gauche, une masse kystique du volume d'une grosse orange.

Le 13-3-57 : *Frottis* : groupe III faisant suspecter un « épithélioma in situ ».

Le 13-3-57 : *Frottis* : groupe III faisant suspecter un « épithélioma in situ ».

23-3-57 : *Frottis* : de nouveau, nombreuses dysplasies affectant les cellules de transition - Groupe III.

Colposcopie : Zone I.N. à bords nets. Base avec muqueuse surélevée.

22-3-57 : *Examen anatomo-pathologique* : Deux fragments ont été examinés : ils comportent un épithélium pavimenteux de surface hyperplasique parfois lobulé, comportant des mitoses non seulement dans la couche basale, mais également à la partie moyenne. Le tissu conjonctif sous-épithélial présente quelques îlots inflammatoires.

En somme : les signes d'activité nucléaire ne permettent pas de retenir l'épithélioma « in situ ». *Lésion à surveiller.*

Quitte le Service le 13-5-57.

Jullet 1965 : Va bien. La lésion n'a pas évolué.

Colposcopie : Petite zone dystrophique du bord gauche de la lèvre vaginale.

Cytologie : Groupe II.

Observation N° 12

Mme FER..., 34 ans.

1^{er} séjour : 18-3-58.

Malade adressée par le service de garde pour traumatisme vulvaire à la suite d'une chute sur une chaise.

Hématome de la grande lèvre gauche. Ponction

A.P. : Janvier 1946 : ligamentopexie. Présacré.

2^e séjour : 17-11-59.

Revient pour retard des règles et *métrorragies* glaireuses depuis 6 mois. Douleurs pelviennes.

Indication Galli. Frottis.

1^{er} galli négatif. 2^e galli, 8-12-59 : *positif*.

Frottis du 23-11-59 : présence de très nombreux éléments néoplasiques, cependant le nombre des noyaux et leur uniformité laisse un doute. *Groupe IV*.

Biopsie : 23-11-59.

24-11-59 : Anapath. *AD 9.794*.

« Epithélioma pavimenteux exocervical hyperplasique en un point. Présence de mitoses nombreuses dans les différents étages en particulier en surface. Dyspolarité de l'anisocytose ».

Epithélioma « in situ » sans aucune invasion sous-jacente.

Endocol normal.

9-12-59 : *Colposcopie*. Zone de leucoplasie vers 11 h. Schiller négatif, mais tigré sur le côté de l'endocol.

13-12-59 : Frottis : groupe IV.

14-12-59 : galli positif.

3^e séjour : mars 1960.

(F.C. le 23-12-59).

Cytologie le 19-3-60 : Groupe II.

28-7-60 : Col sain sans zone I.N.

Cytologie : groupe IV : dysplasie suspecte.

8-10-60 : cytologie : groupe V (*noyaux néoplasiques*).

6-12-61 : cytologie : aspect d'épithélioma malpighien spino-cellulaire probablement intra-épithélial. Groupe V.

28-2-62 : Schiller : *pas de zone iodo négative*.

Biopsie du col à la limite de l'endocol.

Anapath. : 1-3-62 (*AG 1.763*).

Négatif.

Par contre, 28-1-64 : (*AI 711*).

Un fragment de l'exocol est normal. Un fragment de l'endocol dont la muqueuse cubique se continue avec une couche de métaplasie active à cellules indifférenciées sans maturation épidermoïde. De cette nappe partent plusieurs invaginations dont une qui va engainer une glande cervicale ; les mitoses et les anisocaryoses sont assez nombreuses dans la zone superficielle de la métaplasie et dans l'invagination. Ulcération de la muqueuse au point de

jonction entre la muqueuse normale et la métaplasie. *On est en droit de conclure à l'existence d'un épithélioma intra-épithélial au début de l'étape infiltrative.*

La biopsie confirme donc entièrement les présomptions de malignité des frottis.

17-2-64 : *Intervention.*

Colpolystérectomie avec lymphadénectomie.

19-2-64 : Anapath. AI 1.357.

Pas de lésion sur le col.

Ganglion : pas de métastase.

En fait, après un 2^e examen on retrouve les lésions initiales du col.

Départ. le 13-3-64.

Surveillance régulière :

29-5-64 : Frottis groupe II.

13-5-65 : Frottis groupe II.

Observation N° 13

Mme JAB..., 43 ans.

Consulte le 17-10-59 pour *métrorragies provoquées.*

Antécédents : A.O. : 3 enfants. A.G. : rétroversion ; ulcération cervicale connue depuis mars 1959.

Histoire actuelle : depuis 3 mois, *métrorragies* aux rapports. Récemment, métrorragies spontanées.

Colposcopie : Ulcération cervicale entre 6 h et 9 h suspecte, hémorragique.

Examen : Utérus en rétroversion.

Frottis : groupe IV.

Biopsie : 20-10-59. Anapath. A D 8.661.

Poussée inflammatoire subaiguë sur une cervicite chronique.

27-10-59 : désinfection vaginale.

20-11-59 : *Examen* : une zone douteuse et iodo négative persiste à la commissure droite.

Frottis : groupe V : aspect d'atypie type. Base de leucoplasie en rapport avec un épithélioma in situ.

25-11-59 : *Biopsie* : Examen Anapath. A D 9.856.

Epithélioma malpighien in situ et au début de son infiltration profonde. (Pr. J.-F. Martin).

La malade consulte le Pr. Funck-Brentano à Paris.

Hystérectomie totale conservatrice des ovaires.

Le col est alors adressé à M. Moricard pour examen. Après examen de plusieurs fragments, M. Moricard conclut : « Etat dysplasique très limité sans signe de transformation néoplasique sur les fragments examinés ».

Malade suivie régulièrement.

Revue le 3 janvier 1964 : la malade va bien.

Observation N° 14

Mme Jo..., 38 ans.

Entrée le 30-7-59 pour *ménométrorragies* depuis 3 mois.

A.O. : 2 enfants. Deux fausses-couches.

Examen speculum : grosse exocervicite surtout à 6 h.

Frottis le 8-7-59 : dysplasie irrégulière type néoplasme intra-épithélial - Groupe V.

Biopsie le 16-7-59 : Aucun signe histologique suspect de malignité.

Biopsie du col le 31-7-59 : (Canal cervical, endomètre) : *Epithélioma du col ayant dépassé le stade « in situ », avec début d'invasion du tissu sous-jacent.*

Intervention le 14-8-59 : *Colpohystérectomie avec lymphadénectomie* ; suites simples.

7-9-59 : Mise en place de 3 tubes de Ra pendant 4 jours.

Examen anatomo-pathologique le 21-8-59 : Col : *épithélioma « in situ »*. Ganglions non envahis.

10-11-59 : *Frottis* : groupe II.

Malade surveillée régulièrement.

Frottis : 19-6-62 : Groupe II ; 14-5-63 : Groupe I.

Colposcopie le 17-5-65 : Troubles trophiques importants avec zones naquées. Hypervascularisation.

Frottis : Cytologie très inflammatoire présentant des dyskaryoses non suspectes des éléments intermédiaires. Groupe II ++. Prélèvement à renouveler après traitement désinfectant.

Observation N° 15

Mme MIL..., 41 ans.

Entrée dans le Service le 26-1-1960.

A.O. : 2 accouchements normaux. 1 F.C.

Colposcopie 27-1-60 ; ectopie avec remaniement sans limite nette.

12-2-60 : *Frottis*. *Epithélioma glandulaire d'origine endocervicale*. probable. Groupe V.

Nouveau séjour le 20-2-60.

24-2-60 : E.I.U.

Biopsie sur ectopie de la lèvre supérieure. 4 fragments à 12 h.

Anapath. AE 1.928.

1° Col ulcéré et inflammatoire avec îlots lymphoïdes et plasmocytes, et métaplasie de Zondeck des glandes.

2° Ectropion ulcéré et inflammatoire de l'exocol avec hyperplasie pseudo-adénomateuse des glandes. Pas de signes de dégénérescence.
Pr Martin.

15-4-60 : Frottis. Epithélioma cylindrique d'origine endocervicale probable. Groupe V.

Intervention : 6-5-60.

Salpingectomie droite (hydrosalpinx).

Castration gauche (kyste hilio-ovarien).

On termine par une *exploration intra-utérine*.

Endocol : biopsie à 12 h à la limite en endo et exocol.

Examen anapath. : 27-5-60. AE 4856.

1° *Endocol* des glandes endocervicales ; sont le siège d'une discrète inflammation et en un point d'une métaplasie pavimenteuse Zondeck.

2° *Endomètre*. Endomètre hyperplasique folliculinique pur.

Conclusion : Il n'a été vu aucun élément suspect de malignité sur les sept prélèvements examinés.

Examen anapath. AE 4.855 trompe et ovaire : pas de signe de malignité.

Nouveau séjour le 22-4-64.

Revient pour des douleurs pelviennes droites.

24-4-1964 : *cytologie* : présence d'un grand nombre d'éléments transitionnels à noyaux néoplasiques. Groupe IV.

Le 6-5-1964 : *Exploration du col, endocol et endomètre*. Biopsie.

Examen anapath. A.I. 3.775.

Cinq fragments de l'endocol ont été examinés. Quatre d'entre eux ont une structure normale. Par contre, le 5° est constitué d'un *épithélioma* survenu sur une métaplasie pavimenteuse de Zondeck. L'évolution semble être encore au stade « *in situ* » sans envahissement du conjonctif sous-jacent.

Endomètre : pas d'envahissement néoplasique.

29-5-64 : *Hystérectomie totale sans conservation*.

9-6-64 : *Examen anapath.* du col AI 4.716.

16 coupes ont été effectuées.

Epithélioma spino-cellulaire non kératinisant avec début d'invasion.

La coupe AI 3.775 a été revue : il s'agissait bien sur la biopsie d'un *épithélioma* dit « *in situ* ».

3-7-64 : temps de *radium complémentaire*.

10-9-64 : La malade a été revue ; excellent état général.

A surveiller par frottis.

13-5-65 : Frottis : groupe II.

Pas de métrorragie.

Colposcopie : R.A.S.

Observation N° 16

Mme CAP..., 61 ans.

Consulte le 28 mars 1960 pour *col saignant au contact* et petit prolapsus.

Colposcopie le 7 avril 1960 : érosion du col + *base de leucoplasie*.

Frottis : groupe IV.

Biopsie du col : Sur un premier fragment, exocol hyperplasique recouvrant un tissu conjonctif très inflammatoire dans la zone sous-épithéliale ; l'autre comporte un fragment d'épithélium pavimenteux plus ou moins épais. Les cellules sont irrégulières, disposées avec anisocytose, monstruosité cellulaires et mitoses non seulement en profondeur, mais en surface. Le tissu conjonctif sous-jacent est inflammatoire. *Donc, lésion très suspecte d'épithélioma « in situ ».*

17 juin 1960 : Curiethérapie : 2 temps (vaginal et intra-utérin).

6 octobre 1960 : Frottis : groupe II.

11-2-1965 : Va bien.

Observation N° 17

Mme NEM..., 35 ans.

Malade adressée dans le Service pour *métrorragies* le 22-11-60.

A.G. : Hystérectomie sub-totale pour fibrome en mars 1958.

Histoire actuelle : Depuis 6 mois, *petites métrorragies provoquées*.

Frottis le 5-10-60 : Groupe IV ; le 22-10-60 : Groupe V.

Biopsie du col le 22-10-60 : **Exocol :** Muqueuse exocervicale dysplasique avec désorganisation des différentes couches cellulaires sans rupture de la basale qui est pourtant intacte. Irrégularités nucléaires, mitoses assez nombreuses parfois ectopiques. Le chorion sous-jacent est très inflammatoire, infiltré de lymphoplasmocytes. L'état inflammatoire peut être suffisant pour expliquer les anomalies ci-dessus, mais avant d'éliminer un processus de malignité, il faut faire un nouveau traitement de l'infection et une nouvelle biopsie après.

Nouvelle biopsie le 25-10-60 : confirme « *néo in situ* ».

23-11-60 : **Biopsie dans le Service :**

1° Exploration du canal cervical qui ramène des débris non suspects.

2° Biopsie large à la pince de Douay à 2 h., 6 h., 10 h.

23-11-60 : **Frottis dans le Service :** Groupe V. Il s'agit d'une base de leucoplasie maligne avec aspect cytologique d'épithélioma incipiens ou *in situ*.

29-11-60 : **Examen anatomo-pathologique :** Sur le fragment d'endocol, aucune lésion suspecte de malignité n'a été observée. Par contre, sur l'un des fragments de commissure, nous croyons pouvoir affirmer le « *néo in situ* » : L'épaississement du revêtement malpighien fait des cellules peu différenciées avec présence de mitoses non seulement dans la couche génératrice, mais dans toute la hauteur de la muqueuse où l'on note également la relative fréquence des anisocaryoses. La basale n'est pas effondrée ; le chorion est fibreux avec faible réaction inflammatoire lymphocytaire ; les glandes ne sont pas altérées.

14-12-60 : Intervention : Amputation très difficile du col qui ne descend absolument pas.

Cytologie le 16-2-61 : Groupe II.

Le 20-2-62, récurrence de petites métrorragies.

28-2-62 : Frottis groupe II.

18-3-62 : Frottis Groupe II.

11-9-62 : Frottis Groupe II.

19-3-64 : Frottis Groupe II.

10-9-64 : Frottis Groupe II.

3-11-64 : Petite métrorragie ; pas de zone I.N.

3-11-64 : Frottis groupe II.

13-5-65 : Pas de métrorragies, mais zone iodo-négative péri-orificielle. Frottis suspects (dysplasies marquées). Malade à biopsier.

Juin 1965 : Biopsie quadrangulaire.

Examen anatomo-pathologique négatif.

Observation N° 18

Mme DRU..., 54 ans.

1^{er} séjour : le 18-10-1960.

Adressée dans le Service pour métrorragies depuis 2 ans. Ménopause depuis 1958. 4 enfants.

21-10-60 : Frottis groupe V.

Colposcopie : le 21-10-60 : zone ressemblant à une base de leucoplasie, mais localisée uniquement à l'endocol.

Exploration le 24-10-60 : Biopsie du col et exploration endocol et cavité utérine.

Anatomie-Pathologique : AE 9.296.

Conclusion : Le diagnostic se pose entre dysplasie cervicale et épithélioma « in situ ».

21-11-60 : Amputation vaginale du col paraissant macroscopiquement sain.

Par la suite, surveillance avec frottis :

23-1-61 : groupe II.

16-6-61 : groupe II.

1-2-62 : groupe II.

17-7-62 : Présence de cellules néoplasiques. Récurrence groupe V.

28-8-62 : Cytologie : cytologie hémorragique de type intermédiaire, inflammatoire et présentant des signes indiscutables de récurrence d'un épithélioma malpighien spino-cellulaire différencié. La lame endocervicale est très riche, mais ne contient aucune cellule suspecte.

Groupe V.

3-9-62 : Exploration. Biopsie.

Anatomie-Pathologique (AG 6.447) : Sept fragments ont été examinés : aucune suspicion de malignité.

Frottis : 5-10-62 : groupe II.

20-11-62 : groupe II.

5-2-63 : groupe II.

27-6-63 : groupe II.

14-11-63 : groupe II.

27-11-63 : groupe II.

29-6-64 : cytologie très inflammatoire. Il existe un certain nombre d'éléments jeunes bien différenciés à noyaux un peu suspects.

5-7-64 : groupe IV.

31-8-64 : groupe II.

25-1-65 : groupe IV.

30-1-65 : groupe V : quelques éléments malpighiens, la plupart des cellules sont en faveur d'un adénocarcinome (isthme probablement).

Nouveau séjour le 1-2-65 : Exploration : exocol, endocol, endomètre.

Anatomie-Uathologique (*AJ 1.032*) : Endocol : normal. Exocol : normal. Endomètre : endométrite chronique.

10-3-65 : *Frottis* : Aspect persistant de carcinome malpighien différencié, probablement localisé dans l'endocol. Groupe V.

Nouveau séjour le 8-3-65 : Devant la persistance de cytologies positives, on pose une indication opératoire.

Intervention le 15-3-65 : *Colpohystérectomie plus lymphadénectomie.*

Revue le 13-5-65 : bon résultat.

Anatomie-Pathologique (AJ 2.370) :

1° *Isthme* : persistance à la surface du prélèvement d'une métaplasie active avec noyaux en mitoses en dehors de la ligne germinative, plusieurs bourgeons pénètrent dans le chorion. Une réaction inflammatoire lymphocytaire accompagne localement cette prolifération. La lésion reste cantonnée en surface. Tout le myomètre sous-jacent reste normal (mis à part quelques lésions vasculaires d'endartérite ou de mésartérite dues aux agents physiques ; la stérilisation n'a pas été obtenue) ; *il persiste des territoires tumoraux en pleine activité.*

2° Les ganglions ne sont pas envahis.

Suites post-opératoires simples.

Observation N° 19

Mme CAT..., 38 ans.

Entre le 21-2-61.

H.A. : *ménométrorragies* + pertes blanches.

A.O. : 2 F.C.

Frottis : 13-2-61 : aspect cytologique d'épithélioma « in situ ». Groupe V.

17-2-61 : cytologie : Groupe V.

Colposcopie : aspect de base sur la commissure G.

Z.I.N. à bord flou.

24-2-61 : Biopsie du col à 5 endroits.

3-3-61 : Réponse anatomo-pathologique. A.F. 1.802.

Col : histologiquement et sans l'ombre d'un doute : *épithélioma « in situ »* non encore infiltrant, congestion et infiltrat leucocytaire du chorion immédiatement sous-jacent.

20-3-61 : Intervention.

Hystérectomie totale avec conservation des annexes.

22-3-61 : Réponse anatomo-pathologique. AF 2.510.

1° Corps utérin : endométriose.

2° Isthme normal.

3° Col utérin : en surface, l'épithélium pavimenteux est normal. A la jonction endocervicale, existence d'une zone ulcérée et inflammatoire ; en profondeur, une glande endocervicale est le siège d'une métaplasie pavimenteuse de Zondeck dégénérée donnant un *épithélium du type in situ*, avec mitoses et atypies nucléaires.

Sort le 1-4-61. Suites simples.

4-5-61. Réponse de son médecin : la malade est décédée accidentellement.

Observation N° 20

Mme Bus..., 30 ans.

Envoyée dans le service pour douleurs pelviennes, pertes blanches.

A.O. : pas d'enfant. Pas de F.C.

26-8-61 : Examen : exocervicite.

27-10-61 : *Frottis* : cytologie sans polynucléaires. Aspect d'atypie épithéliale avec signes de base de leucoplasie dégénérée. Groupe V.

4-11-61 : 1° Biopsie du col à 4 endroits sur la lèvre supérieure.

2° Exploration du canal : pas de débris suspect.

6-11-61 : Examen anapath. AF 8.497.

Endocol : normal.

Exocol : métaplasie hyperactive indifférenciée avec fausse maturation épidermoïde partielle de de Brux.

Le bouleversement des plans malpighiens, les mitoses en dehors de la couche génératrice, les monstruosité nucléaires signent ce qu'il est convenu d'appeler *l'épithélioma « in situ »*. Métaplasie de Zondeck au collet d'une glande cervicale.

24-11-61 : Intervention.

Amputation de 1/2 cm du col et de l'orifice externe.

Reconstitution du col (procédé Manchester simplifié).

Résultat anapath. (AF 9.125).

Le col a été divisé en quatre quadrants sur lesquels des coupes multiples ont été pratiquées. Rien d'anormal sur les quadrants antérieurs droit et gauche. Sur les quadrants postérieurs droit et

gauche et sur de rares préparations on trouve de très petits îlots de métaplasie active indifférenciée de de Brux, certainement pas suspects de malignité.

Sort au 4^e jour.

13-3-62 : Frottis II.

27-3-62 : Frottis II.

22-5-62 : Frottis II.

23-10-62 : Frottis II.

30-10-62 : Frottis II.

7-5-63 : Frottis II.

12-6-65 : Frottis II. Bon état général.

Observation N° 21

Mme CAV..., 55 ans.

Venue d'elle-même à la consultation pour *métrorragies*.

Ménopause depuis 3 ans.

A.O. : 3 enfants. Pas de F.C.

T.V. : utérus de volume normal + fibrome du volume d'une mandarine. *Col saignant au contact.*

Colposcopie : Base de leucoplasie.

Frottis groupe V du type malpighien.

20-2-61 : Exploration : Débris intra utérus très suspects.

Biopsie du col à 3 endroits.

Réponse du 24-2-61 (AF 1.623).

1° *Fragment intra-utérin* : adénocarcinome du type II de Broders.

2° *Col utérin* : cervicite chronique. Pas de signe histologique de malignité. Pr J.-F. Martin.

2° *séjour* le 7-3-61.

Frottis 13-3-61 : groupe V épithélioma in situ. Après révision de la lame du 13-2-61 : on constate qu'il existe effectivement quelques rares groupes desquamés d'un épithélioma cylindrique du corps utérin.

17-3-61 : *Hystérectomie totale sans conservation.*

26-3-1961 : Réponse n° 4.999.

3 fragments de col.

1° Très gros signes inflammatoires chroniques en superficie. Présence de follicules lymphoïdes en hypertrophie inflammatoire. Dystrophie épithéliale suspecte par les quelques atypies nucléaires et la position haute dans l'épithélium de certaines mitoses.

Épithélioma in situ plus que probable.

2° Gros signes de *cervicite* chronique. Zone d'atrophie épithéliale. Zone de dystrophie même, avec quelques atypies nucléaires en un point, qu'on ne retient pas en définitive comme suspectes.

3° Vaste zone d'ulcération inflammatoire. Zone de dystrophie épithéliale très suspecte en superficie, dont on fait en un point un carcinome in situ. Sous cette zone, nappe épithéliale malpighienne au contact de follicules lymphoïdes qu'on considère comme

dégénérée ; épithélioma malpighien indifférencié à tendance spino-cellulaire.

17-3-61 : *Confirmation du néo du corps utérin* par l'anapath. AF 2.456.

28-3-61 : *Radium intra-vaginal.*

Puis par la suite : radiothérapie. Depuis la malade a été revue à plusieurs reprises : va bien.

3-10-61 : va bien. Vagin symphysé.

17-4-62 : bon état général.

13-5-63 : bon état général.

13-5-65 : colposcopie ; R.A.S. Frottis groupe II.

20-5-65 : l'examen anatomopathologique de la pièce de 1961 a été refait récemment : le dg. d'épithélioma intra-épithélial est de nouveau confirmé, avec peut-être même un début d'envahissement.

Observation N° 22

Mme COCH..., 35 ans.

Adressée dans le Service pour *ménorragies*.

A.O. : 5 enfants. 3 fausses-couches.

Colposcopie le 27-11-61 : *Leucoplasie* dans l'orifice. Lèvre antérieure : importante zone négative.

T.V. : utérus hyperplasique sans fibrome.

29-12-61 : *Biopsie 12 h et 6 h* : Anatomopathologique (AG 15) : *Il s'agit d'un épithélioma pavimenteux in situ* ou à l'extrême début (le 2° et le 3° fragments présentent jusqu'à sous la muqueuse en surface 2 ou 3 boyaux en profondeur qui sont bourrés de mitoses et de monstruosité nucléaires. La lésion est encore localisée).

18-1-62 : *Intervention : Amputation de col par voie vaginale.*

Envoi de la pièce à l'Anatomie-Pathologique : tissu purement fibreux et vasculaire sans aucun signe de malignité.

7-2-62 : *Anatomie Pathologique* : Nous avons recoupé le bloc en totalité : sur un fragment on voit apparaître un épithélioma « in situ » certain avec muqueuse qui commence à plonger dans le derme et qui est truffé de monstruosité cellulaires.

Intervention le 8-3-1962 : Hystérectomie totale avec conservation des annexes. (Pas de difficulté à la réaliser après amputation du col).

Suites opératoires simples.

Revue le 28-5-65 : va bien. Pas de métrorragies. Frottis groupe I.

Observation N° 23

Mme PIE..., 33 ans.

Entre le 6-7-61. Malade adressée dans le Service pour *métrorragies* apparues il y a 2 à 3 mois. Petites pertes indolores, rosées, spon-tanées.

A.O. : Pas d'enfant.

Colposcopie le 13-6-61 : Ectopie avec gros remaniement. Au niveau de la commissure gauche, base de leucoplasie et leucoplasie. Schiller : Zone I.N. dépassent l'ectopie.

6-7-61 : Frottis : *vaginite à trichomonas*. Présence de cellules indifférenciées à noyaux néoplasiques. *Groupe IV*.

7-7-61 : *Exploration* :

1° Exploration du canal cervical : R.A.S.

2° Exploration intra-utérine : R.A.S.

3° Biopsie du col sur leucoplasie.

Résultat anatomo-pathologique (AF 5.513) :

1° Col : *épithélioma malpighien spino-cellulaire non kératinisant intra-épithélial*, en début de son infiltration dans le chorion et dans les glandes cervicales. La tumeur est ulcérée et enflammée.

2° Canal cervical : normal.

7-7-61 : *Frottis*. *Groupe V*.

Septembre 1961 : *Intervention*.

Hystérectomie totale avec castration.

1965 : Revue récemment : va bien.

Observation N° 24

Mme CH..., 29 ans.

8-10-63 : Vient pour *métrorragies* provoquées depuis 2 mois.

8-10-63 : *Cytologie* : La cytologie est constituée de nombreux éléments malpighiens et para-malpighiens dysplasiques. Il s'agit d'éléments présentant surtout des dyskaryoses. En conclusion, image cytologique d'*épithélioma « in situ »* développé sur une zone de remaniement. *Groupe IV* (stade 0).

18-10-63 : Biopsie de la lèvre antérieure de l'exocol. On ne ramène pas de débris suspects.

Examen Anatomo-Pathologique : 21-10-63 :

1° Exocol : *épithélioma pavimenteux exocervical hyperplasique* par places avec quelques mitoses uniquement basales.

2° Endocol : endocervicite.

3° Endomètre : aucune suspicion de malignité.

On demande davantage de précisions sur l'Anatomie-Pathologique :

a) pour l'exocol : hyperkératose de surface ; les cellules basales, et surtout les *para-basales* sont le siège d'un certain nombre de mitoses ;

b) endocol : siège de métaplasie malpighienne ;

c) enfin et surtout : jonction exo-endocol : zone lobulée avec plusieurs cellules monstrueuses *permettant de retenir un EPI intra-épithélial à son début*.

Traitement : *Radiumthérapie* le 20-11-63, le 27-11-63 et surveillance.

1965 : On reçoit des nouvelles de son médecin traitant : va bien.

Observation N° 25

Mme CA..., 37 ans.

Histoire actuelle : douleurs pelviennes droites ; leucorrhées abondantes.

A.O. : une fille décédée. Pas de fausse-couche.

Examen : 5-11-64 : Il s'agit d'un allongement hypertrophique du col et d'un fibrome postérieur. La malade nous fait part du désir d'avoir un enfant. Indication d'hystérogaphie pour juger de l'indication d'une myomectomie en dépit de la stérilité secondaire.

Frottis le 4-11-64 : Présence de cellules néoplasiques de type malpighien ou paramalpighien. Vaginite à trichomonas. *Groupe IV.*

Frottis le 23-11-64 : Présence de noyaux néoplasiques de type malpighien sur la lame de l'endocol.

26-11-64 : Biopsie.

Examen anatomo-pathologique le 30-11-64 : Sur un fragment, vaste ulcération inflammatoire de type exsudatif aigu, s'étendant peu en profondeur. Sur les autres fragments, métaplasie active indifférenciée immature du revêtement épithélial avec quelques mitoses aberrantes et quelques anisocaryoses.

Conclusion : *Suspicion, mais non certitude d'épithélioma incipiens.*

14-12-64 : frottis groupe II.

29-1-65 : frottis groupe II.

11-2-65 : *Amputation isthmique du col.*

Examen de la pièce : Aucune anomalie permettant de penser à un « in situ ». Finalement, devant un tableau d'annexite bilatérale prédominante à gauche avec fibrome, on décide une intervention chirurgicale.

19-3-65 : *Hystérectomie totale avec conservation des annexes droites.*

18-5-65 : va bien. Frottis groupe II.

Observation N° 26

Mme BAH..., 42 ans.

Histoire actuelle : Entre dans le Service le 26-8-64 pour pertes rosées. Les saignements augmentent pendant les rapports.

A.O. : 11 grossesses. 3 enfants vivants.

Cytologie : 20-8-64 : Epithélioma malpighien différencié groupe V.

24-8-64 : Colposcopie : zone de remaniement banale.

24-8-64 : Cytologie : aspect de carcinome intra-épithélial groupe V.

4-9-64 : Prélèvement au bistouri par conisation de 4 fragments endocol. Curetage de l'isthme et du corps.

Anapath. : 10-9-64.

1° Quatre fragments ont été examinés. Sur l'un d'eux la muqueuse présente un aspect prolifératif assez marqué avec perte de l'architecture normale, et présente de nombreuses cellules jeunes indifférenciées avec noyau irrégulier dans les couches superficielles. La basale est toujours respectée. Le chorion sous-jacent est œdémateux, inflammatoire et assez riche en glandes plus ou moins dilatées. Sur un second fragment on observe de très nombreuses glandes endocervicales, mais aussi un massif volumineux constitué exclusivement par des cellules malpighiennes et qui occupent le centre du prélèvement situé assez profondément à l'intérieur du chorion ; et encore les cellules perdent leur différenciation normale et l'on retrouve des cellules jeunes au centre du massif. Assez nombreuses mitoses parfois atypiques, anisocytoses, anisokarioses, et là encore on n'observe aucune effraction de la basale. Sur les deux autres fragments on n'observe que des glandes cervicales noyées dans un stroma granulomateux ou fibreux.

En conclusion : Les aspects observés sur les fragments examinés sont en faveur d'un *carcinome « in situ »*.

2° Endomètre : normal.

Nouveau séjour mars 1965 (22-3-65).

Revient pour métrorragies.

23-3-65 : Biopsie.

Examen anapath. (AJ 2.656).

Confirmation histologique de Dg. de malignité.

Sur l'endocol : métaplasie indifférenciée immature avec mitoses aberrantes, anisocaryose métaplasie de Zondeck.

Sur l'exocol : lésion cancéreuse au début dans une métaplasie faisant suite à une muqueuse malpighienne normale.

Indication : Radium + chirurgie.

5 avril 1965 : 1 temps radium (temps vaginal).

La malade quitte le service avec décharge.

Observation N° 27

Mme Cot..., 54 ans.

Adressée le 24-5-65 pour *métrorragies post-ménopausiques*. Ménopause à 51 ans.

Histoire actuelle : métrorragies très minimales, spontanées 4 à 5 fois depuis 10 mois.

26-5-65 : *Colposcopie* : base étendue avec plages de leucoplasie.

Frottis : groupe V.

Biopsie quadrangulaire d'une zone iodo-négative péri-orificielle à bords nets.

Anatomopathologie : Col ulcéré en plusieurs points : le revêtement épithélial est du type « métaplasie active de de Brux » avec cellules, petits îlots malpighiens imbriqués au sein des cellules indifférenciées. Mitoses et anisocaryoses, en plus, sous la muqueuse, un

îlot épithélial de même constitution avec la même activité mitotique et de l'anisocytose.

Bien qu'il faille tenir compte d'une inflammation accompagnant l'ulcération, *il semble qu'on soit en droit de conclure qu'il s'agit d'un épithélioma au début.*

Intervention 22 juin 1965 :

Opération de Wertheim sans conservation.

Suites post-opératoires simples.

Examen de la pièce opératoire : Anapath. A S 5.425.

1° *Col utérin* : différents prélèvements ont été examinés. La muqueuse présente en surface un épaissement considérable, elle est formée de cellules petites basophiles, peu différenciées, où s'observent fréquemment des mitoses ; quelques formations épithéliales pénètrent profondément souvent le long des glandes, parfois isolées ; l'une d'elles apparaît beaucoup plus différenciée avec des cellules malpighiennes contenant de très nombreuses anomalies et situées dans une stoma-réaction inflammatoire.

L'aspect est celui d'un *épithélioma au début*, avec début d'invasion du chorion sous-jacent.

2° *Endocol* : R.A.S.

3° *Endomètre* : endométriose.

Indication de radium vaginal.

27-8-65 : *Radium complémentaire.*

Observation N° 28

Mme ESP..., 42 ans.

Consulte le 2-4-65 pour *métrorragies*.

Mariée, 1 enfant, 1 fausse-couche.

Antécédents : salpingectomie bilatérale pour pyosalpinx + résection partielle de l'ovaire gauche.

Histoire actuelle : Depuis quelques mois, règles hémorragiques le 4^e jour. Mais on note surtout de petites métrorragies à 2 ou 3 reprises après toilette.

Examen : Très gros col ; cervicite étendue.

Colposcopie : Col très remanié. Zone remaniée ou mieux étendue. Plusieurs zones de leucoplasie. *Bases de leucoplasie* au niveau de la commissure gauche.

Frottis : Très nombreuses cellules dyskaryotiques provenant d'une zone de leucoplasie. Par ailleurs, éléments malpighiens de type transitionnel dont quelques-uns sont dyskaryotiques. Groupe II +++.

Après traitement désinfectant pendant 8 jours, le frottis est idem.

Biopsie : Zone de dysplasie irrégulière qui reste cependant suspecte en raison de l'existence d'une zone de glissement épithélial le long du collet d'une glande.

Intervention le 28-5-65 : Amputation du col.

Biopsies le 10-65-65 : Différents prélèvements ont été effectués sur la pièce envoyée ; on constate des lésions de cervicite chronique avec nombreuses glandes kystiques tant au niveau de l'exocol que de l'endocol : le revêtement épithélial malpighien est, par places, hyperplasique et dysplasique ; il comporte de nombreuses assises de cellules peu différenciées, légèrement basophiles avec une discrète anisokaryose et quelques mitoses. Sur l'un des prélèvements, cette dysplasie est assez étendue, mais elle reste toujours strictement localisée à l'épithélium de surface et n'envahit jamais le chorion sous-jacent.

Le diagnostic d'épithélioma in situ doit être retenu.

Suites opératoires simples.

Observation N° 29

Mme BAT..., 31 ans.

Adressée dans le Service pour *métrorragies* et dysménorrhée.

A.O. : 5 enfants. Appendicectomie à 18 ans.

Frottis le 10-3-65 : Groupe V. Aspect de carcinome métaplasique endocervical ou de la zone de jonction.

Colposcopie le 12-3-65 : A côté de l'ectopie et du remaniement il existe une zone très nette de base à la commissure gauche.

Cytologie le 12-3-65 : Frottis groupe II.

Biopsie le 16-3-65 : biopsie aux 4 points cardinaux.

Anatomie-Pathologique :

1° Col : *épithélioma « in situ »* signé par la présence d'atypie nucléo-cytoplasmique dans l'épaisseur de la muqueuse malpighienne, ainsi que des mitoses en dehors de la couche germinative.

2° Endocol : R.A.S.

Intervention le 28-4-65 : On ne peut remplir l'indication de Wertheim, car il existe de chaque côté un pyosalpinx plein de pus. Aussi se limite-t-on à une *hystérectomie totale*.

Revue le 9-9-65 : va bien.

Examen de la pièce opératoire (29-4-65) :

1° Col utérin : les prélèvements examinés portent à la jonction de l'endocol et de l'exocol un « *épithélioma in situ* » constitué par un épaississement considérable de la muqueuse. Les cellules sont peu différenciées, elles présentent d'importantes anomalies cellulaires et de très fréquentes mitoses. Au niveau du collet d'une glande, bourgeon volumineux pénétrant le long de cette glande. Là encore on constate de nombreuses mitoses et anomalies cellulaires. Au-dessous, on observe une inflammation lymphoplasmo-cytaire du chorion. En aucun point il n'a été vu d'invasion profonde sur les différents prélèvements où l'épithélium in situ a été constaté.

2° Au niveau de l'isthme et de l'endomètre on ne voit pas de néoplasme sur ces différents fragments examinés.

Suites post-opératoires simples.

17-6-65 : Frottis Groupe II.

Observation N° 30

Mme BA..., 44 ans.

1^{er} séjour le 1-4-53 pour biopsie du col (Frottis groupe III) et rétroversion complète.

8-4-53 : *Biopsie* : résultat anatomo-pathologique négatif.

10-4-53 : Frottis groupe V.

17-4-53 : Intervention : Appendicectomie - Fixation.

On continue la surveillance.

13-1-65 : *Frottis groupe V.*

2° séjour le 31-12-64 :

Colposcopie : zone atypique de la commissure gauche sortant de l'endocol de *type base et mosaïque*.

Test de Schiller : La zone correspondante est I.N. à bords flous.

Cytologie le 4-1-65 : carcinome malpighien. *Groupe V.*

23-1-65 : colposcopie inchangée ; cytologie groupe V.

Intervention le 4-2-1965 : *Opération de Wertheim*. Suites simples.

Examen de la pièce opératoire :

1° Col, endocol, endomètre : aucune suspicion de malignité. On demande de revoir les coupes anatomo-pathologiques.

2° Les prélèvements ont été examinés ; ils sont bordés par une muqueuse malpighienne hyperplasique par places kératinisée. *En un point, cette muqueuse comporte un épaissement important de la zone basale avec une anisocaryose importante et présence de quelques mitoses.*

Suites post-opératoires simples.

L'examen de tous les fragments a permis de découvrir un épithélioma invasif.

Observation N° 31

Mme DAV..., 22 ans.

Hospitalisée dans le Service le 31-5-65 pour col utérin suspect à la colposcopie.

A.G. : R.A.S.

A.O. : 1 enfant. Accouchement décembre 1964. Retour de couches le 4-3-65. Uniquement il n'existe que des pesanteurs pelviennes basses, pas de métrorragies.

Frottis 25-5-65 : groupe IV : état précancéreux ou carcinome ?

31-5-65 : biopsie du col.

Anapath. (AJ 4.681) :

Les fragments examinés ce jour comportent dans l'ensemble des lésions inflammatoires subaiguës sans caractère spécifique.

Deux d'entre eux sont bordés par la muqueuse malpighienne. Elle est le siège de lésions dysplasiques importantes avec anisocaryoses, présence de nombreuses mitoses, parfois anormales et sur l'un des prélèvements un épaississement épithélial important. *Il semble qu'un puisse considérer ces lésions comme carcinomateuses.*

10-6-65 : *Frottis, groupe IV.*

On prescrit un *traitement anti-inflammatoire et désinfectant* et on reverra la malade dans 3 mois.

28-6-65 : *Biopsie endocol : n° AS 55 69 : R.A.S.*

On continue la surveillance.

5-10-65 : *Colposcopie* : plusieurs petites zones peuvent faire discuter une base de leucoplasie.

Biopsie quadrangulaire : à 3 h, 6 h, 9 h et 12 h.

Résultats anatomopathologiques :

Les prélèvements examinés ce jour comportent des lésions indiscutables d'*épithélioma in situ*. On constate, en effet, au niveau du revêtement épithélial de surface, la présence de très nombreuses anomalies cellulaires, de fréquentes mitoses et d'une anisocaryose considérable. Les lésions restent le plus souvent strictement limitées à l'épithélium de surface, mais se retrouvent de façon diffuse ou presque sur les trois prélèvements examinés. Au-dessous, le chorion est congestif et inflammatoire, il contient de très nombreuses glandes adénomateuses. En une zone assez limitée, les lésions épithéliales pénètrent le long de ces glandes, formant dans la profondeur de petits cordons malpighiens où se retrouvent les mêmes anomalies et monstruosité cellulaires. Il y aurait tout intérêt à traiter cette malade comme un épithélioma vrai du col utérin.

Intervention : 29-10-65.

Petit Wertheim emportant une bonne collerette vaginale, avec conservation ovarienne.

Pièce opératoire. Examen histologique n° AJ 9193 : Epithélioma intraépithélial sans invasion de la partie profonde, ni au delà de la jonction endo-exocervicale.

CHAPITRE III

MOYENS DE DETECTION ET DE DIAGNOSTIC DE L'E.I.E.

Ce chapitre a été mis au point lors du Congrès de Chirurgie de 1955. Depuis, de nombreuses publications sont venues s'ajouter pour éclaircir ce problème. Il n'y a pas lieu ici de revenir sur toutes les notions classiques ; nous les résumerons seulement. Par contre, nous insisterons sur certaines acquisitions modernes dans ce domaine et en particulier sur la cytologie dont l'intérêt dans le dépistage est certain.

De toute façon tous ces moyens seront mis en œuvre à la recherche d'un E.I.E. pur ou associé à un épithélioma micro-invasif.

Ces différents examens se résument ainsi :

- 1°) Clinique
- 2°) Test de Schiller
- 3°) Colposcopie
- 4°) Frottis
- 5°) Biopsie

I. — La clinique

Les motifs de consultation sont assez variés : en fait, comme pour le stade I, *il s'agit le plus souvent de métrorragies spontanées ou provoquées*, rarement des leucorrhées ou douleurs pelviennes, assez souvent une découverte fortuite lors d'un bilan pour stérilité par exemple.

La statistique du Service s'établit ainsi :

- 22 métrorragies dont 4 provoquées.
- 2 leucorrhées + douleurs pelviennes.
- 7 découvertes d'examen systématique.

Donc, les métrorragies représentent 70 % des cas. Ce sont, le plus souvent, de petites pertes rosées peu abondantes et intermittentes.

Nous savons aussi que l'E.I.E. se rencontre surtout chez la femme jeune, cependant il n'est pas rare chez les femmes plus âgées.

L'âge moyen de notre série est de 40 ans, avec cependant un maximum de fréquence entre 30 et 40 ans.

Entre 20 ans et 30 ans	4
Entre 30 ans et 40 ans	11
Entre 40 ans et 50 ans	8
Au-delà de 50 ans	8

II. — Test de Schiller

Il doit être systématique. Il est d'autant plus indispensable que le col est d'apparence normale. Nous savons que toutes les zones anormales, c'est-à-dire les dystrophies de l'épithélium cervical et les épithéliomas du col font disparaître le glycogène, c'est-à-dire se détachent en plages claires à contours nets. Nous savons aussi que le test de Schiller n'affirme en rien la malignité de la lésion. Il constitue la première étape du dépistage et son avantage consiste à diriger la colposcopie et surtout les biopsies ; par contre, il ne permet pas de déceler les lésions endocervicales.

III. — La colposcopie

Elle est devenue un examen classique à la consultation : elle exige cependant un clinicien expérimenté. Celui-ci recherchera surtout les images susceptibles de déceler un E.I.E., c'est-à-dire les atypies suspectes : elles se caractérisent en colposcopie par la présence de zones rouges atypiques associées ou non à des images leucokératosiques. Ces leucokératoses désignent d'une façon générale toutes les anomalies épithéliales de couleur claire (tâches blanches, mosaïques et bases).

On pourra même parfois suspecter un microcarcinome associé : en effet, d'après Mestwerdt, le microcarcinome n'apparaît jamais comme une lésion isolée, mais à l'intérieur d'un épithélium atypique. Celui-ci est caractérisé par la pré-

sence de bosselures et d'une nette différence de niveau par rapport à la muqueuse voisine : il y a hypervascularisation avec irrégularité de dispositions et de calibre de vaisseaux, souvent en forme de tire-bouchons.

Palmer enfin a isolé certaines formes dans lesquelles l'épithélium apparaît normal au colposcope, mais qui réalise des zones iodo-négatives à contours nets non caractéristiques. Ces zones peuvent être le siège de l'E.I.E.

Il est nécessaire de suivre toutes ces images par des schémas successifs ; si la colposcopie permet de surveiller l'évolution de ces images, *son intérêt primordial est de diriger électivement une biopsie*. (Palmer rapporte un cas où la biopsie sans colposcopie était passée à 1/4 de mm. de la lésion).

Voici à titre indicatif l'expérience du service : 23 de nos malades ont eu une colposcopie :

- 12 bases, ou bases de leucoplasies
- 2 leucoplasies
- 1 mosaïque
- 3 érosions simples
- 2 exocervicites
- 1 ectopic
- 1 zone de remaniement banale
- 1 col sain sans zone I.N.

Donc cette série modeste ne permet pas de tirer des conclusions définitives, mais nous révèle néanmoins que les images de bases sont très suspectes puisqu'elles représentent 60 % de nos E.I.E.

D'autres images sont aussi susceptibles de révéler un E.I.E. Ce sont les érosions cervicales bénignes : ainsi l'école belge d'Anvers découvre 1 E.I.E. pour 172 petites ulcérations d'apparence bénigne.

Quant aux indications de la colposcopie dans le cadre de l'E.I.E. elles sont au nombre de cinq :

1° les cas où le test de Schiller a montré une zone iodo-négative à contours nets ;

2° les cas où les frottis vaginaux sont positifs ou suspects ;

3° les surveillances locales des dysplasies simples ou suspectes ;

4° à titre de surveillance systématique, après une intervention locale limitée (conisation par exemple) ;

5° enfin surveillance également des E.I.E. découverts au cours ou après la grossesse.

Mais évidemment la colposcopie a des limites : elle ne peut préciser la nature des formes à prolongement endocervical ; bien plus, elle ignore les formes endocervicales pures.

Récemment R. Cartier (1964), a fait des recherches comparatives colpophotographiques et histopathologiques sur les lésions dystrophiques et cancéreuses du col utérin ; il conclue ainsi : « La colposcopie permet de diriger la biopsie sur les zones les plus suspectes ; elle est, sur ce point précis, très supérieure au test de Schiller. Elle permet de reconnaître l'étendue de la lésion sur l'exocol ; elle précise son siège par rapport à l'orifice externe du col et par rapport à la jonction entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique du col.

Quand la zone de jonction de ces 2 épithéliums est totalement visible et que la limite des lésions pavimenteuses anormales peut être observée en totalité en-dehors de cette zone de jonction, on peut présumer qu'il n'a pas d'extension endocervicale d'épithélioma intra-épithélial.

Si, au contraire, la colposcopie montre une lésion qui pénètre dans l'endocol, elle n'apporte aucun élément sur ce qui se passe dans ce canal cervical et dans l'épaisseur du col. La biopsie même faite à cheval sur l'orifice du col ne peut donner que la nature de la lésion prélevée à cet endroit précis qui est habituellement le lieu où commence l'invasion. Seul l'examen anatomo-pathologique du col fixé « in toto » permet de reconnaître les lésions endocervicales ».

Certains cliniciens utilisent maintenant la colpophotographie en couleurs : les images ainsi obtenues et agrandies permettent de mieux identifier et surveiller ces lésions.

Enfin nous n'avons pas l'expérience du microcolposcope d'Antoine qui permet l'étude d'une cytologie de surface : en effet s'il précise les anomalies cellulaires, il ignore les anomalies architecturales et les localisations endocervicales.

IV. — Diagnostic cytologique de l'épithélium in situ

Avec la méthode colpocytologique, le laboratoire représente un des auxiliaires les plus importants pour le diagnostic de l'épithélioma in situ.

En effet, la colpocytologie qui étudie les produits de l'exfoliation cellulaire provenant des voies génitales peut être considérée comme le procédé d'élection pour le dépistage des cancers. En effet, ce dépistage peut-être très précoce par le moyen de la cytologie, car il arrive que des éléments néoplasiques soient rencontrés dans le matériel exfolié avant même que se manifestent sur le plan clinique les lésions épithéliomateuses. Aussi est-ce le procédé utilisé lorsqu'il s'agit d'effectuer des dépistages de masses parmi des collectivités, tel que cela a été pratiqué outre-Atlantique sur une grande échelle.

Rappelons que le matériel cellulaire exfolié doit être récolté directement au niveau du col utérin : le prélèvement le plus efficace devant être fait au cours d'un examen au spéculum par grattage de la région exo-cervicale, à l'aide d'une spatule de bois associé à un écouvillonnage du canal cervical afin de déceler éventuellement des lésions isthmiques qui ne sont pas extériorisées.

Au Laboratoire de la Clinique Gynécologique, plus de 20.000 cytologies ont été examinées à la coloration de routine dite Papanicolaou, associée à la coloration en lumière fluorescente. On a pu de cette façon étudier les images cytologiques de 31 épithéliomas in situ.

LA CYTOLOGIE DE L'EPITHELIOMA IN SITU.

Elle se caractérise par :

- la présence de cellules néoplasiques ;
- l'existence fréquente d'un contexte cytologique qui semble particulier à ce type de lésion.

1° LES CELLULES NÉOPLASIQUES ne se distinguent pas des cellules de caractère malin rencontrées dans l'épithélioma invasif. On y retrouve les mêmes anomalies nucléaires : hyperchromatique augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, remaniement et augmentation du matériel chromatinien.

D'après la plupart des auteurs, dans l'épithélioma in situ, les cellules néoplasiques sont toutefois de caractère morphologique peu varié : il s'agit surtout de cellules de *type basal*, de caractère *différencié*, cellules arrondies à cytoplasmes bien délimités, souvent orangéophiles, avec un rapport nucléo-cytoplasmique nettement augmenté : 50% des cellules de ce

type ont été retrouvées dans 69 % des cancers in situ par Graham.

D'autre part on s'accorde pour constater que la plupart des carcinomes in situ s'accompagnent d'une cytologie d'épithélioma différencié. Mais l'épithélioma peut être également de type indifférencié, bien que cette éventualité soit plus rare.

La coloration de *Feulgen* donne une charge chromatinienne en DNA des éléments analogues à celle des cellules des cancers évolués.

En coloration de *fluorescence*, les cellules néoplasiques apparaissent nettement plus riches en matériel chromatinien, jaune brillant, sur un fond rouge traduisant une augmentation de la charge en acide ribonucléique, soit sur un fond pâle traduisant une dysmaturation cytoplasmique. Les cellules de caractère malin sont à distinguer de certains éléments dysplasiques exfoliés de zone d'épithélioma typique mais bénin et qui peuvent présenter qualitativement et quantitativement des anomalies cytologiques voisines pouvant en imposer pour des éléments cancéreux mais que l'expérience du cytologiste permettra cependant de différencier. Dans l'épithélioma in situ, une des caractéristiques est la présence de ces éléments dysplasiques associés aux cellules cancéreuses.

Il convient de définir ce contexte cytologique.

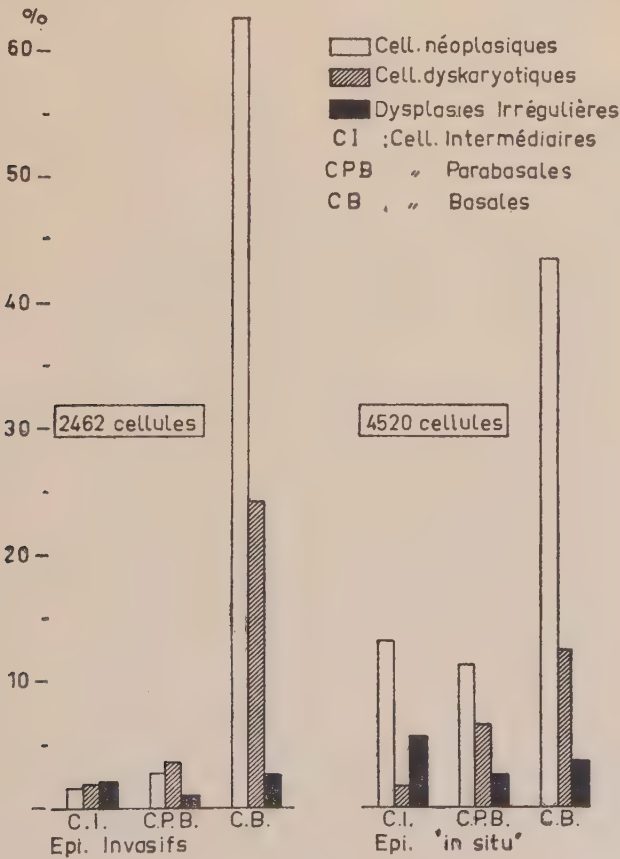
2° LES CELLULES DYSPLASIQUES présentent des anomalies à la fois du noyau et du cytoplasme : hyperchromatisme et condensation du matériel chromatinien, binucléation parfois, cytoplasme de forme variable avec des anomalies de chromatophilie. Les cellules dysplasiques sont de type varié : il peut exister des dyskaryoses aussi bien dans les cellules basales que dans les types superficiels. Mais les cellules basales sont les plus caractéristiques, car très souvent elles présentent un cytoplasme qui présente une teinte orangéophile caractéristique correspondant très probablement à des phénomènes de nécrose superficielle.

A noter que les phénomènes inflammatoires sont beaucoup plus rares que dans les néoplasmes avancés.

Il semble donc qu'il soit possible dans une certaine mesure d'individualiser des aspects cytologiques propres à l'épithélioma in situ et qui permettent d'en faire le diagnostic par rapport à des formes de cancers plus évolués.

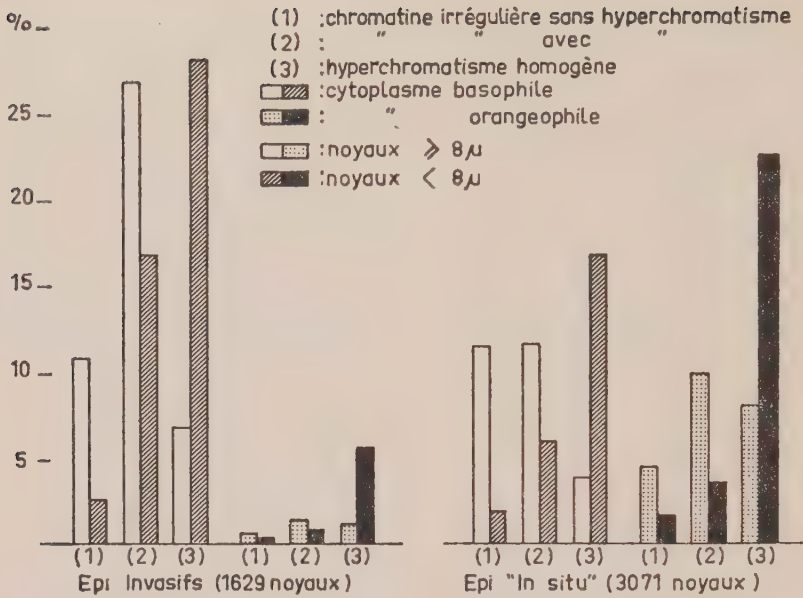
Nombreux sont les cytologistes qui se sont intéressés à ce problème du diagnostic cytologique de l'épithélioma in situ. Des études cytométriques (Graham, Reagan), cytophotométriques (Casperson), cytochimiques, des appréciations quantitatives des différents types cellulaires ont été effectués.

Au Laboratoire de la Clinique Gynécologique on a sélectionné les frottis cervicaux de 23 épithéliomas in situ et de 12 cas d'épithéliomas invasifs dont on a fait une étude qualitative et quantitative de la population cellulaire associée à la mesure cytophotométrique de la charge en DNA des noyaux colorés par la réaction de Feulgen (Schéma n° 1 et n° 2).



CLICHÉ N° 1

Pourcentage des anomalies nucléocytoplas-
miques dans les différents types cellulaires.
(d'après Pollosson E., Conti C., Haour P.
Rev. Fr. Gyn. et Obst., 12 : 761-765, 1962).



CLICHÉ N° 2

Pourcentages des types nucléaires néoplasiques avec le degré de maturation des cytoplasmes correspondants
(d'après Pollosson E., Conti C., Haour P.,
Rev. Fr. Gyn. et Obst., 12 : 761-765, 1962).

Ce travail a permis de mettre en évidence, les différences notables entre les caractères de la cytologie des épithéliomas à leur phase initiale, et celles des tumeurs à des stades plus avancés.

Ces différents travaux ont, en somme, tenté d'objectiver par des *données quantitatives* les caractéristiques de la cytologie de l'épithélioma in situ que l'on peut ainsi résumer d'après ces données.

La cytologie de l'épithélioma in situ se caractérise par une :

— cytologie d'allure peu inflammatoire ;

— une exfoliation de cellules néoplasiques le plus souvent de type basal et différencié mais aussi de type intermédiaire et superficiel. Ces cellules exfolient de façon isolée plutôt qu'en groupes ;

— une exfoliation de cellules dysplasiques de tous les types donnant à la cytologie un polymorphisme particulier.

Dans la majorité des cas d'épithéliomas débutants on retrouve les caractères de la cytologie ci-dessus résumée. Ils ne permettent pas d'affirmer le caractère intraépithélial d'un processus malin que l'histologie a souvent bien des difficultés à identifier, mais tout au moins est-il très souvent possible pour le cytologiste d'établir d'après l'aspect de la cytologie, à priori si celle-ci est étudiée quantitativement, qu'il s'agit d'une phase initiale de l'évolution néoplasique.

Dépister au stade le plus précoce la présence d'un épithélioma, dépister surtout les formes dissimulées du canal cervical, pouvoir enfin déterminer dans une certaine mesure qu'il s'agit bien d'un processus malin au début, tels sont les avantages appréciables du diagnostic par la cytologie.

V. — Biopsie

La biopsie est évidemment le moyen de détection le plus sûr, car l'alerte ayant été donnée par la clinique, la colposcopie et surtout les frottis, c'est finalement la lecture anatomopathologique qui va confirmer le diagnostic. Cette biopsie aura pour but d'une part de découvrir l'E.I.E. et d'autre part de ne pas laisser échapper un épithélioma microinvasif associé ; il est donc très important d'adopter et de pratiquer une technique qui donne le maximum de garanties.

Il existe en effet plusieurs modalités qui sont utilisées différemment selon les auteurs : elles présentent toutes des avantages et des inconvénients, et il est difficile de choisir une technique qui donne entière satisfaction. Les différentes méthodes vont de la simple biopsie à l'amputation du col utérin. Nous verrons en fait qu'il existe un moyen de détecter presque à coup sûr l'E.I.E. sans être amené à pratiquer une intervention trop large d'emblée.

I. BIOPSIE SIMPLE LOCALISÉE.

Il est classique de biopser toute zone suspecte iodo-négative, la biopsie devant être faite à la jonction de l'épithélium sain et pathologique. Mais il faut se méfier de ce procédé car il risque d'induire en erreur : en effet la portion pathologique peut disparaître lors des préparations des coupes et il ne

subsiste alors à la lecture que la portion saine. Selon Moricard, *le lieu préférable pour une biopsie est généralement le bord interne de la lésion iodo-négative dans l'orifice cervical externe*, car c'est au niveau de l'orifice cervical que se localise très habituellement la zone la plus évolutive de la lésion.

Cependant ce type de biopsie classique a des limites :

— dans les cols fermés, elle ne permet pas de prélever suffisamment la portion interne de l'orifice, lieu de prédilection des invasions ;

— et surtout elle laisse échapper les formes endocervicales pures qui sont rares, mais qui n'en existent pas moins.

Pour pallier à ces inconvénients, on a alors pratiqué des biopsies élargies telles que la conisation et l'amputation du col.

II. CONISATION.

Nous étudierons ses modalités techniques dans le chapitre thérapeutique.

Elle peut être utilisée uniquement à titre de diagnostic ; certains auteurs comme Krieger (Cleveland) et Kottmeier (Suède) la considèrent également comme un traitement définitif après avoir éliminé une invasion possible à la lecture anatomo-pathologique.

Elle est très utilisée aux Etats-Unis à titre diagnostic : certains auteurs tels que Gusberg (New-York) ne voient en elle qu'un procédé biopsique qui doit éliminer une invasion en vue d'un traitement plus approprié. D. Morton partage également cette opinion et il propose de pratiquer un cône de 2 cm de hauteur et de 2 cm de base. Fruhling préfère une hauteur de 3 cm au moins, afin de ne pas laisser échapper les formes endocervicales profondes.

De toute façon cette méthode exige un examen anatomo-pathologique très serré de la pièce de conisation. Dans ces conditions il est permis de ne pas méconnaître un épithélioma microinvasif associé. Mais nous verrons que sa réalisation technique est souvent très difficile, que les lectures anatomo-pathologiques sont parfois défectueuses si on utilise le bistouri électrique. Enfin elle peut très bien ignorer une

lésion profonde de l'endocol ou à l'inverse une autre sur la portion vaginale du col.

III. L'AMPUTATION DU COL.

Nous étudierons également ses modalités techniques dans le chapitre thérapeutique.

Elle permet presque à coup sûr d'emporter en totalité la lésion, donc de révéler après examen un E.I.E. isolé ou associé à un épithélioma microinvasif. Elle peut être d'ailleurs considérée à ce titre comme un traitement définitif en absence d'invasion. Mais elle exige également un *examen très serré du col*, et il y a lieu d'aider le travail des anatomo-pathologistes en repérant les zones suspectes sur la pièce opératoire.

Elle n'est presque pas utilisée aux Etats-Unis ; par contre, en France Monsieur Huguier la considère à la fois comme un procédé diagnostic et thérapeutique, estimant que ce traitement est suffisant en absence d'invasion, et que l'amputation ne gêne en rien la poursuite du traitement radio-chirurgical si on découvre un épithélioma microinvasif associé.

En fait, nous la considérons comme un procédé excessif et disproportionné à titre diagnostic et à plus forte raison s'il s'agit finalement de détecter une dysplasie bénigne.

Mais ces deux procédés gardent toute leur valeur dans les cas de biopsie localisée négative avec cytologies positives persistantes. La pièce de conisation ou d'amputation sera alors confiée à l'anatomo-pathologiste en vue d'une étude minutieuse.

IV. BIOPSIE QUADRANGULAIRE ASSOCIÉE A UN CURETAGE DE L'ENDOCOL.

A la clinique gynécologique nous avons adopté cette technique comme beaucoup d'autres auteurs. Elle permet par une intervention limitée de découvrir presque à coup sûr l'E.I.E.

En effet, d'après l'étude anatomique de Fruhling, nous savons que l'étendue de l'E.I.E. sur l'orifice cervical externe intéresse toute la circonférence dans 1/5^e des cas seulement ; nous complétons alors la biopsie simple sur une zone suspecte par une *biopsie quadrangulaire*, quelle que soit la topographie des zones iodo-négatives. Mais il faut absolument y associer un *curetage soigneux de l'endocol* ; nous terminons même par un

curetage de l'endomètre, afin de ne pas laisser passer un néoplasme du corps, (cette association n'est pas aussi exceptionnelle qu'on le pense car nous avons deux cas dans notre statistique : observations n° 6 et 21).

C'est donc un procédé biopsique limité, simple et facile qui donne le maximum de garantie quant à la découverte de la lésion. Le pourcentage d'erreur est faible : 3 sur 199 cas pour Dilts (Chicago) soit 1,5 %. Si les multiples «*Punch biopsies*» sont orientées par le test de Schiller et complétées par un curetage de l'endocol, l'erreur est encore moindre : 1 sur 144 cas pour P. Young, soit 0,7 %

Mais si les biopsies sont négatives alors que les cytologies demeurent positives, nous n'hésitons pas alors à pratiquer une conisation ou une amputation pour éclaircir la problème (observation n° 28).

CHAPITRE IV

LES METHODES THERAPEUTIQUES

On est frappé par le nombre et la variété des méthodes utilisées jusqu'à ce jour.

Elles vont pour les différents auteurs de la simple excision au bistouri électrique à la colpohystérectomie avec lymphadénectomie.

Elles ont été utilisées différemment selon les conceptions de chacun sur l'évolutivité et la gravité de l'E.I.E.

En tout cas cette multiplicité de point de vue prouve à quel point il est difficile de trouver à l'heure actuelle une méthode idéale.

Voici à titre démonstratif 3 *statistiques* :

I. STATISTIQUE SUR 10 ANS DE WEEKES - ELSTON - GALLIVAN (LOS ANGELES).

Excision simple	7
Cônisation	16
Radium	8
Hystérectomie vaginale	7
Hystérectomie totale abdominale	149
Hystérectomie abdominale radicale	5
Radium + hystérectomie	1

II. STATISTIQUE DE L'HÔPITAL BROCA DE 1950 A 1962 d'après la thèse de P. Morice.

Exérèse de l'anse diathermique	13
Cônisation	2
Amputation du col	1
Hystérectomie totale	47
Colpohystérectomie + lymphadénectomie	16
Association Radium - chirurgie	6
Ablation du col restant	6
Curiothérapie	4
Electro-coagulation	4

III. STATISTIQUE DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE DE LYON DE 1953
A 1965.

Abstention-surveillance	1
Cônisation	3
Amputation du col	5
— 1 fois suivie d'hystérectomie totale	
— 2 fois suivie de colpohystérectomie + lymphadénectomie	
Amputation du col restant	1
Curithérapie seule	5
Hystérectomie totale	11
— 1 fois précédée de Radium	
— 1 fois suivie de Radium	
— 1 fois Radium + Radiothérapie	
Colpohystérectomie + Lymphadénectomie	2
Wertheim	2
Wertheim + Radium	1

I. — L'abstention thérapeutique

C'est une conduite à condamner formellement actuellement : nous savons maintenant que la lésion enlevée en totalité guérit toujours, tandis qu'un cancer invasif dont la probabilité est de 4 % à un an (elle est de 25 % à 7 ans) ne guérit jamais dans 100 % des cas.

On a pu concevoir cette méthode autrefois à titre expérimental parce qu'on connaissait mal la signification et l'évolution de cette lésion. C'est ainsi que le danois Petersen a pu laisser et voir évoluer ces E.I.E. en épithéliomas invasifs, et a pu en donner une *évolution chiffrée*.

En fait, on peut la concevoir, si on est en présence d'une dysplasie irrégulière à surveiller, lesquelles dysplasies entrent aux Etats-Unis dans le cadre des E.I.E., ce qui explique parfois l'attitude abstentionniste aux U.S.A., et surtout le nombre très supérieur des E.I.E. découverts aux Etats-Unis.

En cas de grossesse cette attitude est cependant logique. Tout acte chirurgical risque d'être ici très hémorragique et surtout de provoquer l'interruption de la grossesse; d'autre part les signes cytologiques peuvent se négativer d'eux mêmes après l'accouchement. Ainsi vaut-il mieux attendre et reprendre le problème en entier dans les semaines qui suivent l'accouchement.

II. — L'électrocoagulation

Préconisée par Hertig, Young, Armstrong, elle fut considérée comme une méthode possible au Congrès de Chirurgie de 1955.

Ducuing et Moulonguet en étaient alors partisans. Cette méthode est maintenant abandonnée : elle est aveugle, elle empêche de porter un diagnostic précis. Mais surtout elle risque de s'adresser à une lésion au début de son invasion sans que l'on puisse s'en apercevoir, donc d'être totalement insuffisante. Les résultats le prouvent puisqu'il y a 15 à 25 % de récidives.

III. — Résection à l'anse diathermique

Palmer en a modifié la technique en 1955 : l'anse de 1 mm environ enlève les tissus à partir de 3 à 4 mm, en-dehors des limites apparentes de la lésion et allant jusqu'à une profondeur de 5 à 6 mm à l'intérieur du canal cervical.

On peut lui faire les mêmes griefs que pour l'électrocoagulation en tant que méthode thérapeutique : méthode aveugle, exérèse trop limitée, gros risques de récidives. Certains l'ont utilisée chez les femmes jeunes désireuses de maternité, tout en les surveillant régulièrement par la suite avec des frottis.

Etant donné le risque évolutif des E.I.E. la simple résection diathermique doit laisser la place à d'autres méthodes conservatrices qui apportent plus de sécurité.

IV. — La conisation du col utérin

C'est un procédé très employé aux Etats-Unis à titre diagnostique et même thérapeutique. Cette conisation a un intérêt diagnostique certain, puisque l'E.I.E. est presque toujours péri-orificielle. Elle peut avoir également un intérêt thérapeutique à condition d'enlever la lésion en entier.

Elle doit être large; D. Morton préconise de pratiquer une conisation de 2 cm de diamètre et de 2 cm de hauteur; quant à L. Fruhling il estime que la conisation doit s'étendre à plus de 2 cm dans l'endocol.

— Pratiquée au bistouri à froid c'est une opération hémorragique d'emblée donc malaisée.

— Pratiquée au bistouri électrique elle est plus confortable certes, mais le risque hémorragique est reporté au 12^e-15^e jour. Sans être très graves ces hémorragies secondaires peuvent parfois être quand même impressionnantes. De plus la carbonisation périphérique de la pièce expose à des lectures défec- tueuses et risque de laisser échapper un épithélioma micro- invasif.

En fait on peut très bien tourner ces difficultés en faisant la section première au bistouri à froid, puis l'hémostase au bistouri électrique.

Lofredo (1964) préconise de procéder de la manière suivante :

— Badigeonnage préalable au Lugol pour être assurer de passer au large de la lésion.

— Section au bistouri à froid.

— Hémostase au bistouri électrique.

— Stabilisation de l'hémostase par recouvrement du moi- gnon du col par la muqueuse vaginale (pour éviter le risque hémorragique secondaire au moment de la chute des escharres)

En utilisant les appareils modernes à lampe et un courant de moyenne intensité, Lofredo constate qu'il n'y a pas d'alté- ration histologique. En fait, de nombreux anatomo-patholo- gistes sont réticents devant ces prélèvements pratiqués au bistouri électrique.

Certains auteurs comme Kottmeier, Krieger et Robert consi- dèrent la conisation comme un traitement suffisant de l'E.I.E. en absence d'invasion ; d'autres comme D. Morton sont plus restrictifs et l'appliquent uniquement chez les jeunes femmes qui désirent une maternité.

Mais en fait cette méthode présente de nombreux inconvé- nients ; outre le risque hémorragique elle est passible de plu- sieurs reproches : — exérèse trop limitée — risque de ne pas enlever la lésion en entier -- donc risque de laisser évoluer le foyer. En tout cas elle n'empêche pas les récides vaginales (2 cas à l'hôpital Broca). Pour certains auteurs comme Pybora et Richardson elle est presque toujours insuffisante, puis- qu'ils constatent 80 % de lésions persistantes après conisation ! Moins pessimiste est la statistique de Boutselis et Ullery qui

rapportent 18,5 % de lésions résiduelles sur les pièces d'hystérectomie après conisation.

Par contre cette méthode s'avère intéressante quand il est nécessaire de préserver les possibilités de grossesse chez la femme très jeune. Elle permet de conserver le myomètre cervical et d'assurer ainsi de meilleures chances de grossesse qu'une amputation du col, mais cela au risque d'un diagnostic incertain et d'une thérapeutique insuffisante. Elle nécessite enfin une surveillance cytologique secondaire poursuivie avec régularité pendant plusieurs années.

V. — L'amputation du col

Peu employée aux Etats-Unis, elle est largement utilisée en Europe et en France où 30 % des thérapeutes appliquent cette méthode. Elle n'a été pratiquée qu'une fois à l'Hôpital Broca de 1950 à 1962.

Actuellement Huguier la considère comme une méthode de choix : tout processus thérapeutique de l'E.I.E. commence par une amputation du col. A la clinique gynécologique de Lyon il a été pratiqué 6 amputations du col : 3 fois isolément et 3 fois cet acte fut suivi d'une intervention élargie après découverte d'invasion sur la pièce (observations N° 17, 18, 20, 22, 25, 28).

Au point de vue technique, elle rappelle les grandes lignes de l'amputation pour allongement du col lors du traitement d'un prolapsus ; cependant il faut y adjoindre une résection vaginale circulaire de 2 cm de hauteur au moins. Cette absence de résection vaginale explique le 2 à 4 % de récives signalées. Vers le haut, on a intérêt à pratiquer une amputation sous-isthmique (1 ou 2 cm de l'orifice interne) en sachant que plus la section est haute, moins on a des chances de grossesses à terme ; mais il est indispensable d'associer un curetage biopsique de la cavité restante puisque la lésion peut dépasser l'isthme et qu'un cancer de l'endomètre peut coexister. Nous avons 2 observations dans le Service qui illustrent ces faits :

1° Un E.I.E. associé à un cancer de l'endomètre (obs. n° 6-18).

2° Une récive sous forme invasive 5 ans après amputation assez limitée du col pour E.I.E.

D'autre part il est intéressant de pratiquer l'amputation après imbibition de la muqueuse vaginale au Lugol pour être assuré d'enlever suffisamment de collerette vaginale.

Au point de vue technique, il faut signaler que cette intervention n'est pas toujours facile, surtout chez les femmes jeunes où l'utérus est difficilement abaissable, le périnée souvent tonique et le vagin étroit. Devant de telles difficultés, il est plus logique de pratiquer une amputation du col par voie haute telle qu'elle est décrite par Huguier et Cerbonnet. Ces auteurs estiment que par cette voie cette intervention est facile. Elle permet aussi de vérifier ovaires et trompes et de dépister un néoplasme à leur niveau, et ceci surtout dans les cas où les cytologies sont positives avec des biopsies répétées négatives. L'amputation du col présente aussi de nombreux avantages :

— Si l'E.I.E. est pur, on aura fait le traitement nécessaire et suffisant chez une femme jeune.

— Si on découvre une lésion invasive, cette intervention ne coupe pas les ponts ; on pourra alors pratiquer le traitement classique : Radium ou chirurgie, ou traitement combiné radio-chirurgical. Il faut reconnaître cependant qu'on a quelques difficultés pour le temps de radium intra-utérin.

— Elle préserve la fonction de reproduction. Cependant elle ne donne pas une garantie totale de mener la grossesse à terme. En effet, la fraction restante du col peut être incontinente et non dilatable, et les résultats sont fonction de la hauteur de l'amputation.

Récemment, Rivière, Chastrusse, Lesbats et Tahiri (Bordeaux) ont bien étudié les conséquences obstétricales des amputations du col. Ils rapportent 22 observations : ils constatent après l'intervention 40 grossesses dont 13 à terme, 9 prématurés, 18 avortements et enfin 9 césariennes. *Nous voyons donc que les chances de grossesses à terme sont de 33 % environ après amputation du col.*

Enfin, il faut rappeler que, outre cet inconvénient, tous les avantages de l'amputation du col en tant que méthode diagnostique et surtout thérapeutique, ne sont valables qu'à la condition essentielle d'avoir la possibilité d'un examen anatomo-pathologique très complet et très serré de la pièce opératoire, afin de ne pas laisser passer un épithélioma invasif associé.

VI. — La curiethérapie

Au Congrès de l'Association des Gynécologues et Obstétriciens de langue française en 1961, la curiethérapie était accueillie avec une certaine faveur. Si, aux Etats-Unis, elle n'avait guère de place, en Suède elle était un traitement de routine. La position de la Clinique de l'Hôpital Broca avait été définie avec beaucoup de nuances, puisque sur le nombre total des observations recueillies, elle n'avait été choisie que 4 fois en 12 ans. Cet éclectisme est le nôtre actuellement, puisque nous l'avons utilisée comme traitement unique 5 fois (observations N° 1, 2, 16, 24, 26) sur 31 observations.

Elle a l'avantage d'être simple, (ce qui n'est pas toujours le cas lorsqu'il y a eu une amputation du col), de stériliser pratiquement à tout coup la lésion, mais c'est un traitement terriblement mutilant chez une femme jeune (l'âge moyen des E.I.E. est de 35 ans) : elle provoque non seulement la stérilité, mais une castration sèche. De plus elle coupe les ponts au point de vue diagnostic, et après son application il est impossible de savoir si on a eu affaire à un E.I.E. pur ou associé à un épithélioma microinvasif. Dilts signale une métastase lymphatique à partir d'un microcarcinome, fait d'ailleurs déjà connu depuis 1952. Bien plus Sung et Turner (1963) constatent une métastase, à partir même d'un E.I.E. ; il faudrait donc, pour être sûr de stériliser la lésion, de combiner la curiethérapie à la radiothérapie.

Cependant la curiethérapie constitue en Suède le traitement de choix en cas de découverte d'invasion sur une pièce de conisation : des statistiques étoffées donnent des guérisons de 100 %. De même François a fait connaître les résultats de sa pratique : le Radium a été appliqué 3 fois après conisation pour microinvasif et les résultats ont été des guérisons définitives, mais cette méthode mixte a parfois quelques défailances : c'est ainsi que Philippe a confirmé la possibilité de récidence post-radique et que Rochas a eu, sur 141 cas, deux cancers invasifs secondaires, l'un deux ans, l'autre quatre ans après la mise en place du radium.

En conclusion : La curiethérapie, seule ou associée à la radiothérapie, est un traitement de valeur. Elle est mutilante, elle ne permet plus de discuter l'histologie et de se faire une idée du devenir de la lésion traitée. Au point de vue théorique, c'est une grave lacune, mais au point de vue pratique, puisque seule compte la survie de la malade, elle reste une solution logique et de valeur. L'âge très jeune de beaucoup de ces malades permet de chercher mieux, et nous verrons la place qu'il faut lui réserver au cours des discussions des indications.

VII. — Hystérectomie totale avec ou sans conservation ovarienne

L'hystérectomie totale avec conservation ovarienne fut la conclusion thérapeutique du Congrès de Gynécologie-Obstétrique de 1952 à Alger :

« L'hystérectomie totale avec conservation ovarienne a donc sa place entre ces 2 notions : intervention trop large étant donné la lésion préinvasive, intervention trop limitée étant donné que la lésion n'est peut-être plus préinvasive. C'est cependant à elle que nous devons donner la préférence. En effet, elle laisse à la femme son potentiel féminin. Dans l'ignorance où nous sommes actuellement de la « maladie cancer », du substratum intime de l'affection, il nous paraît téméraire de ne pas supprimer l'organe qui est le siège de la manifestation locale de la maladie. »

Au Congrès de *Chirurgie de 1955*, Mathieu, Sicard et Redon adoptent les conclusions du Congrès de 1952 et la considèrent comme une méthode de choix, en insistant également sur l'importance de la résection de la collerette vaginale, comme y avait insisté Young.

Au Congrès de *Nancy de 1961*, on constate qu'un auteur sur 6 l'envisage, mais très rarement de façon systématique. A Broca, de 1952 à 1960, sous l'influence de Funck-Brentano, elle fut pratiquée 47 fois : hystérectomie totale avec conservation avant 45 ans, sans conservation après 45 ans.

L'hystérectomie totale sans conservation a certainement été la méthode la plus utilisée. Elle a encore beaucoup de parti-

sans. Au Congrès de Nancy, la moitié des chirurgiens l'envisage et 50 % de ceux-ci y voient le traitement de principe de la lésion qu'ils appliquent alors systématiquement.

L'hystérectomie totale avec ou sans conservation est très utilisée aux U.S.A. Certains auteurs comme Gusber préconisent l'hystérectomie totale d'emblée pour un E.I.E. Avec la conisation, elle résume l'attitude thérapeutique, la conisation étant d'ailleurs plus un procédé de diagnostic. En novembre 1961, Daniel Morton en fait une méthode de choix et une indication majeure pour la femme de plus de 30 ans ayant eu des enfants. Mais au Congrès de Nancy, Huguier prend nettement position contre cette intervention pour les raisons suivantes : d'une part, en cas de lésion purement intra-épithéliale, ce traitement est demesuré dans l'immense majorité des cas : elle supprime la fonction reproductrice et la fonction ovarienne. D'autre part, si l'on découvre sur la pièce d'exérèse une zone d'invasion cette thérapeutique est sûrement insuffisante et empêche du même coup une thérapeutique carcinologique correcte : impossibilité d'application correcte du Radium, difficulté importante de la chirurgie élargie secondaire qui est pratiquement impossible en-dehors de lymphadénectomie, dont beaucoup se contentent alors, et Huguier de conclure : donc l'hystérectomie totale sans conservation est un mauvais procédé : excessif ou insuffisant, il n'est jamais convenable, il ne met, du reste, pas à l'abri des récidives vaginales en l'absence de résection de la collerette vaginale (récidives de 0 à 4 % si la résection n'a pas été faite. Cependant il ne la condamne pas totalement : ce peut être un procédé d'exception : les indications thérapeutiques relèvent plus des autres lésions concomittentes que de l'E.I.E. La fréquence de 20 % d'invasion découverte à la lecture des coupes de la pièce, justifie de façon logique cette position.

Nous partageons pleinement l'attitude de Huguier, mais condamner sans appel l'hystérectomie totale serait une attitude excessive, car il ne faut pas oublier qu'elle représente pratiquement la seule méthode thérapeutique aux U.S.A. chez une femme ayant eu des enfants. Est-elle une méthode suffisante en cas d'invasion ? L'expérience de Broca de 1950 à 1962 semblerait le confirmer :

Dans deux cas il a été trouvé une zone d'invasion très limitée et l'hystérectomie totale a été jugée suffisante. Les deux malades vont bien 9 ans après.

Par contre, récemment, l'Ecole belge de Charleroi, avec François (décembre 1964) nous apporte 3 observations de récides après hystérectomie totale pour E.I.E.

Enfin, Robert affirme qu'il a eu des récides vaginales après hystérectomie.

En conclusion, cette intervention constitue un acte amplement suffisant en cas d'E.I.E., par contre elle n'empêche pas les récides surtout vaginales s'il existait un microcarcinome.

VIII. — Les hystérectomies élargies

Elles sont justifiées par la découverte de 20 % d'épithéliomas *microinvasifs* sur les pièces opératoires d'E.I.E.

Au Congrès de Nancy, 1/6 des chirurgiens l'envisagent (les 3/4 systématiquement), certains font précéder la chirurgie d'une application de Radium. Il s'agit, en général, de *colpohystérectomie avec lymphadénectomie*. Nous pensons avec Huguier, que cette intervention paraît excessive à priori, surtout chez la femme jeune. En tenant compte de l'âge moyen de la maladie, il est illogique de pratiquer inutilement ce délabrement à 4 malades sur 5.

Si la colpohystérectomie avec lymphadénectomie paraît excessive, il est une intervention qui présente beaucoup d'intérêt dans le domaine de l'E.I.E., c'est *l'opération de Wertheim*. Nous l'avons adoptée pour différentes raisons ; c'est une intervention valable au point de vue carcinologique, car elle emporte les paramètres : donc, en cas de micro-invasion on a fait un geste chirurgical utile. D'autre part, elle permet une large résection de collerette vaginale, et évite les complications en isolant les urètres. Tous les auteurs ne sont pas d'accord en ce qui concerne la fréquence des complications urinaires. C'est pour cela qu'on pratique plus volontiers maintenant le « *Petit Wertheim* » ou « *Wertheim à minima* » ; cette intervention emporte le 1/3 proximal des 2 paramètres et leur portion sus-urétérale au niveau du croisement, et ceci afin de supprimer tout risque de blessures urétérales et de complications urinaires secondaires.

Huguier et Cerbonnet dans leur traité de technique sur la chirurgie de l'utérus concluent ainsi : « ce type d'intervention, hormis la lymphadénectomie systématique, réalise la même exérèse sus-urétérale que la technique de Wertheim ; elle est moins large que celle-ci dans l'exérèse sous urétérale, mais guère moins large qu'un bon nombre d'opérations décrites comme (opération de Wertheim) ».

On pourra très bien, en cas d'invasion douteuse ou en cas d'impossibilité technique et pratique d'avoir un examen très serré et très complet de la pièce opératoire, compléter le « Petit Wertheim » par un curage ganglionnaire des chaînes iliaque externe, interne et obturatrice. Cette attitude est justifiée par les possibilités de métastases lymphatiques rares, mais non exceptionnelles rapportées par différents auteurs tels que Dilts, Song et Turner.

Les conclusions récentes de Robert sont très intéressantes :

Il est très partisan du « Petit Wertheim » dans l'E.I.E. sauf si la femme désire absolument des enfants : dans ce cas il pratique une conisation. D'après lui l'intérêt du « Petit Wertheim » réside dans l'absence de mortalité, absence de récurrence vaginale et absence de morbidité : en effet, il n'a jamais observé de complications urinaires. Enfin, au point de vue carcinologique cette intervention lui a donné entière satisfaction quant au résultat s'il existe un microcarcinome associé : il a une statistique de 16 cas de plus de 5 ans avec 16 guérisons.

Si à l'Hôpital Broca de 1950 à 1962 entre les mains de Funck-Brentano l'hystérectomie totale a donné d'excellents résultats ; l'Ecole belge de Charleroi nous révèle l'existence de récurrences invasives après hystérectomie. A la Clinique Gynécologique de Lyon, nous avons adopté l'hystérectomie type « Wertheim à minima » car nous estimons qu'il faut agir largement et faire plutôt plus que pas assez sur une lésion qui est déjà peut-être invasive et qui est susceptible de récidiver. En conclusion le « Petit Wertheim » permet d'une part de faire une large colectomie, et d'autre part d'enlever une partie des paramètres et tout cela en évitant au maximum les complications urétérales. Nous complétons ce traitement avec un temps de Radium vaginal en cas de découverte d'un microcarcinome.

Un dernier point reste à préciser : faut-il faire un Wertheim avec conservation ovarienne ? Il semble que cela soit souhaitable, parce qu'il s'agit le plus souvent de jeunes femmes et que

l'incidence hormonale sur le cancer du col est plus qu'improbable.

IX. — Traitement médical

Le traitement médical paraît encore illusoire dans l'état actuel de nos connaissances. Si les antimétaboliques représentent un traitement palliatif dans les cas inopérables ou un traitement adjuvant dans les suites post-opératoires, il semble actuellement téméraire d'espérer une guérison de l'E.I.E. avec un traitement purement médical. En effet, récemment Wagner et Schlaich (1964) ont étudié le problème des régressions des épithéliums atypiques du col : ils ont constaté 20 cas de régression spontanée avec, pour seul traitement, des antibiotiques et des antimétaboliques. En fait 3 cas représentaient véritablement une régression spontanée, alors que dans tous les autres cas, il y a eu des actions locales à type de biopsie ou d'électro-coagulation qui ont très bien pu emporter toute la lésion, et de plus ces régressions spontanées étaient relatives à des dysplasies simples.

Les antibiotiques et les antiparasitaires représentent, eux, un élément important pour le diagnostic différentiel. Nous savons que toute cause infectieuse ou parasitaire (*trichomonas*) donne des faux-positifs en cytologie. Donc, ce traitement mixte permettra d'éliminer les causes d'erreur.

Récemment Jones et ses collaborateurs (juin 1964) ont essayé de soumettre l'E.I.E. chez la femme enceinte à un traitement progestatif. 84 cas ont été traités au cours d'une grossesse ; le traitement triple (antiparasitaires - antibiotiques - Progestérone) ne modifie en rien la cytologie et l'histologie du cancer E.I.E. Seules les dysplasies simples semblent régresser. Par contre, ils ont un cas de début de régression pour un E.I.E., mais ils ne peuvent encore juger de l'évolution.

Enfin il paraît probable que les dysplasies, voir même les premières étapes de la cancérisation, soient favorisées par l'infection chronique (Congrès Cytologie 1965) ; il serait donc utile dans le cadre de la « prophylaxie » du cancer de traiter toutes les dystrophies simples avec l'association double antibiotiques - progestatifs.

CHAPITRE V

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

L'évolution des idées

Trois étapes ont marqué en France l'évolution des indications thérapeutiques dans le traitement de l'E.I.E. : le Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique de 1952, le Congrès de Chirurgie de 1955, et enfin le Congrès de Gynécologie et Obstétrique de Nancy en 1961.

Nous allons donc étudier l'évolution de ce traitement depuis 1952, et enfin nous exposerons l'attitude actuelle de la Clinique Gynécologique de Lyon dans ce domaine.

A. — Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique de 1952

L'hystérectomie totale avec conservation ovarienne en fut la conclusion thérapeutique. Cependant Galvin et Tee Linde reprochent à cette méthode d'être trop confiante et proposent l'hystérectomie totale sans conservation avec une section basse du vagin.

Enfin Meigs, considérant que le « cancer est le plus souvent plus invasif qu'on le croit » n'hésite pas à envisager l'opération de Wertheim comme étant peut-être le mode d'action le plus sage. Les conceptions de Meigs allaient se révéler par la suite très exactes, et nous avons d'ailleurs adopté actuellement son attitude.

B. — Congrès de Chirurgie de 1955

Une notion importante se dégage: l'E.I.E. est-il le témoin d'un cancer invasif ? Pour éclairer ce point, on propose une large biopsie exérèse à l'anse galvanique ou une conisation du col. Puis on institue le schéma thérapeutique suivant :

1° *L'E.I.E. est isolé. La femme est jeune :*

a) Si la femme désire formellement conserver ses possibilités de reproduction, on envisage une action limitée :

- soit une ablation large à l'anse galvanique
- soit une amputation du col.

Dans les deux cas, la pièce prélevée est confiée à un anatomo-pathologiste pour confirmer le premier diagnostic de non inversion.

b) Si la femme n'éprouve pas le désir formel de grossesses ultérieures, on doit la considérer comme une femme qui n'est plus jeune.

2° *L'E.I.E. est isolé. La femme n'est plus jeune.*

Le traitement consiste alors en une hystérectomie totale avec conservation des ovaires emportant une large collerette vaginale.

Ce plan thérapeutique appelle plusieurs critiques : au point de vue diagnostic, nous avons déjà vu les inconvénients de la résection à l'anse diathermique qui ne permet pas une bonne étude anatomo-pathologique de la lésion. Quant au traitement nous savons actuellement qu'il faut éviter les interventions locales limitées. D'autre part, on ne met pas en évidence les complications obstétricales des amputations du col. Enfin aucune solution n'est apportée en cas de découverte d'épithélioma invasif après hystérectomie totale.

C. — Congrès de Gynécologie et Obstétrique de Nancy en 1961

Le Professeur Huguier, avec beaucoup de réserves, et sachant bien les difficultés de ce problème, propose un essai d'indication thérapeutique et pour la première fois apparait un schéma qui essaie de tenir compte de facteurs importants tel que l'âge, les fonctions reproductrices et surtout un plan logique de traitement en cas de découverte d'invasion. Il estime que le traitement de l'E.I.E. reconnu sur une biopsie doit être réalisé par une amputation du col, sans ignorer les conséquences obstétricales qui passent du reste au second plan devant une lésion dont le potentiel de malignité est certain. En

cas de découverte d'invasion sur la pièce opératoire, cette intervention ne gêne ni la curiethérapie, ni la chirurgie secondaire élargie. Le Professeur Huguier condamne pratiquement l'hystérectomie à priori, à quelques réserves près. Il rejette également les interventions trop élargies d'emblée estimant qu'on ne peut les imposer inutilement à 4 malades sur 5, puisqu'il n'y a que 20 % de cancers microinvasifs.

Actuellement les positions sont extrêmement diverses sur le traitement de l'E.I.E.

Kottmeier en Suède est partisan d'un traitement conservateur et pratique une conisation en cas d'E.I.E. pur, suivie d'une surveillance cytologique durant de nombreuses années. En cas de découverte sur la pièce de conisation d'un épithélioma microinvasif il complète le traitement par la curiethérapie isolée sans radiothérapie complémentaire. Les doses utilisées sont identiques à celles du stade I.

Gosselin en Belgique adopte la même conduite.

Aux U.S.A. si certains auteurs comme Krieger préconisent un traitement conservateur à type de conisation d'autres, tel que Gusberg pratiquent une hystérectomie d'emblée. Enfin la plupart des auteurs, dont D. Morton, ont adopté une position intermédiaire en effectuant d'abord une conisation à titre diagnostique, puis une hystérectomie comme traitement définitif.

Les indications thérapeutiques à la clinique gynécologique de Lyon

Nous n'avons absolument pas la prétention de poser des indications idéales, car nous sommes parfaitement conscients des difficultés de ce problème, même actuellement, puisque les thérapeutiques proposées vont de la simple conisation à la col-pohystérectomie avec lymphadénectomie. Ainsi grâce à l'expérience d'autres chirurgiens et de la nôtre, et à la lumière des acquisitions récentes dans ce domaine, nous avons tenté d'établir un schéma thérapeutique donnant aux malades le maximum de garantie, et en essayant chez la femme jeune de pratiquer un traitement conservateur dans la mesure du possible. Notre position est une position d'attente basée sur une expérience encore limitée.

Plusieurs notions vont intervenir pour choisir une thérapeutique donnant des garanties suffisantes, mais comme nous allons le voir, ces notions sont très nombreuses et tous ces éléments vont faire en sorte que le choix d'une méthode idéale est très difficile.

I. — Bénignité pratique de la lésion

Si l'E.I.E. est « pur », il est évident qu'il s'agit d'une lésion encore bénigne. Et toute le monde est d'accord pour affirmer que l'E.I.E. ne donne pas de métastases ganglionnaires ou à distance. Il est probable qu'il s'agissait alors d'une lésion invasive passée inaperçue : c'est-à-dire soit un microcarcinome, soit une réaction de bordure d'un invasif. En pratique si l'E.I.E. est pur et s'il est enlevé en *totalité*, il ne devrait pas récidiver.

II. — Pouvoir évolutif de la lésion

Il est difficile d'admettre la régression ou la disparition spontanée de l'E.I.E. : il est probable que les cas décrits sont dûs au fait que la pince à biopsie enlève en totalité la lésion, ou alors il s'agissait tout banalement de dysplasies bénignes. Il est également imprudent d'admettre la stabilité fréquente de ces lésions, car si la période de latence peut parfois être longue, par contre *le passage à l'invasion est presque constant*.

En effet, ce passage à l'invasion a très bien été étudié par le danois Petersen : il a donné une évolution chiffrée fort intéressante :

1 an	3,9 %	7 ans	25 %
3 ans	13 %	9 ans	28 %
5 ans	21 %	14 ans	34 %

Fruhling (1962) admettait une durée moyenne de 3 ans pour le passage à l'invasion.

Récemment Jordan, Baber et Day (1964) ont démontré que l'évolution vers l'invasion peut se faire de 15 mois à 5 ans et que l'E.I.E. peut rester stationnaire 11 ans.

A l'appui de cette thèse nous avons dans le Service 2 observations significatives : si l'observation N° 18 montre un temps de latence de 5 ans, par contre l'observation N° 26 révèle un délai très court de 9 mois.

III. — Fréquence des lésions invasives associées

Le Congrès de Nancy a permis d'insister sur l'existence de lésions invasives associées : cette notion a bouleversé la conception de bénignité absolue de l'E.I.E. et a entraîné un changement notable dans l'orientation thérapeutique ; cette fréquence est de 20 % : le chiffre est donc important et cette statistique a été faite sur 800 cas. Il s'agit surtout de microcarcinomes (stade 1 A) ou alors l'E.I.E. représente une réaction de bordure d'un invasif comme l'a bien démontré De Brux : l'E.I.E. constituerait alors un test évolutif, car la lésion invasive a tendance à évoluer lentement.

Dans le Service sur 31 cas, nous avons relevé 7 *invasions associées*, ce qui constitue environ 23 % (obs. n° 2, 12, 14, 18, 23, 26, 27). Enfin il ne faut pas perdre de vue qu'un cancer du corps utérin peut coexister : nous en rapportons 2 cas (obs. n° 6, 21).

IV. — Les récidives

On relève 3 à 4 % de récidives dans les différentes statistiques. Elles peuvent se faire soit sous forme invasive : ainsi Bret et Coupez signalent des récidives vaginales invasives d'E.I.E. ; soit sous forme d'E.I.E. proprement dit : Isaccs et O Connor en ont rapporté 2 cas récemment (1965). Funnel et Merrill ont bien étudié les causes de ces récidives : sur 74 cas traités ils ont observé 6 récidives ; il s'agissait soit de lésions invasives passées inaperçues, soit d'une exérèse insuffisante. Enfin, on peut très bien admettre qu'elles soient dues à l'apparition et à l'évolution d'un autre foyer.

Dans le Service nous avons eu un cas de récidive invasive 5 ans après une amputation du col, qui avait été insuffisante, puisqu'il s'agissait d'une forme endocervicale (obs. n° 18).

V. — Le pouvoir évolutif certain et les problèmes posés par les cas à biopsies négatives et cytologies positives persistantes

La statistique de la Clinique Gynécologique de Lyon est très significative à ce sujet : sur 23 cytologies groupes IV-V persistantes avec un début des biopsies négatives, 17 ont fait par la suite la preuve d'un épithélioma (I E.I.E. - 12 épithéliomas invasifs dont 1 microcarcinome).

Les délais séparant la première cytologie positive de la première biopsie positive s'échelonnent de 2 mois à 10 ans. Mais plus de 50 % des E.I.E. se révèlent en moins de 2 ans.

Les indications proprement dites

Le traitement de l'E.I.E. est dominé par 3 notions fondamentales.

1° *La présence de 20 à 25 % d'épithéliomas micro-invasifs associés.*

2° *Le risque de passage à l'invasion de l'E.I.E.*

3° *Le désir de conserver des chances de maternité à certaines malades jeunes.*

En pratique il y a 2 problèmes essentiels à trancher :

Existe-t-il un épithélioma invasif associé ?

La malade a le désir légitime du fait de son âge d'avoir des enfants.

Enfin il faut toujours agir largement surtout dans les formes douteuses :

— s'il s'agit d'une dysplasie suspecte, il faut agir comme pour un E.I.E. ;

— si l'invasion est douteuse, il faut là encore agir comme pour un épithélioma invasif vrai.

Mais si l'E.I.E. est associé à un épithélioma invasif certain, aussi minime soit-il, il doit être traité comme un véritable stade I : pour certains, tel Kottmeier, curiethérapie, pour d'autres Wertheim d'emblée, quant à nous, nous sommes généralement partisans du traitement combiné Radio-chirurgical ; curiethérapie plus colpohystérectomie avec lymphadénectomie. Ces cas débordent complètement du sujet que nous nous sommes assigné, nous ne développerons pas ici les modalités et les nuances de ces différentes indications.

I. — Si la femme est âgée ou au voisinage de la ménopause

C'est le cas le plus simple puisqu'on a toute latitude pour imposer tous les sacrifices fonctionnels nécessaires. La lecture de nos observations montre que nous avons pratiqué ici au

début une hystérectomie totale qui par la suite s'est élargie en un « *Petit Wertheim* » sans conservation ovarienne assorti d'une large colpectomie. Cette attitude qui apparaît comme le reflet de notre activité antérieure est à vrai dire moins rigide dans notre esprit. Elle n'exclut en rien les possibilités thérapeutiques de la *curiethérapie*.

Nous devons avouer que si notre conduite a été jusqu'à présent résolument chirurgicale, c'est plus dans le but d'obtenir les précisions anatomo-pathologiques nécessaires à clarifier le problème de l'E.I.E., que par décision thérapeutique. Il ne faut pas oublier que la *curiethérapie* est un moyen fort commode, bénin, d'assurer la guérison de ces malades. (seules peuvent échapper les rarissimes métastases ganglionnaires qui du reste ne sont que le fait d'épithéliomas micro-invasifs passés inaperçus).

Dans les cas où sur la pièce opératoire d'hystérectomie élargie on découvre un épithélioma invasif qui avait échappé à la biopsie, le traitement est complété par un temps de *curiethérapie vaginale secondaire*.

II. — Si la femme est jeune et a des enfants

C'est le cas qui se pose le plus fréquemment. Le potentiel d'évolution maligne de l'E.I.E. prime le désir d'avoir d'autres grossesses.

La solution la plus confortable chez ces femmes jeunes est l'opération de Wertheim type « *Petit Wertheim* » qui allie la permanence de l'équilibre endocrinien par la *conservation ovarienne* à la sécurité carcinologique, en mettant en plus ces jeunes femmes à l'abri des troubles tropho-cicatriciels vaginaux qui pourraient être le lot d'un traitement *curiethérapique*.

Si sur la pièce opératoire un épithélioma invasif est découvert, on complète par un temps de *curiethérapie vaginale secondaire* comme dans le cas précédent.

III. — Si la femme est jeune et n'a pas eu encore d'enfant

C'est certainement le cas le plus difficile à résoudre car là se heurte l'exigence bien légitime de ces jeunes femmes de conserver tout leur potentiel fonctionnel, aux nécessités thérapeutiques

imposées par le souci de les mettre à l'abri d'une affection dont on ne peut leur expliquer tous les dangers évolutifs.

La prudence exclue la temporisation en attendant une éventuelle grossesse, même si l'on peut imposer une surveillance stricte et répétée.

La logique impose une intervention locale, limitée qui permet d'assurer la sûreté du diagnostic anatomo-pathologique.

Faut-il pratiquer une conisation ou une amputation du col ?

Il est difficile de faire un choix entre ces deux méthodes. L'idéal serait évidemment la conisation. En dehors de ses problèmes techniques, elle est pour certains capable d'apporter un diagnostic précis de non invasion, et dans ce cas d'être suffisante au point de vue thérapeutique, à condition toute fois que la malade veuille bien se plier à un contrôle cytologique bimensuel poursuivi pendant une dizaine d'années. C'est sûrement la seule solution chez une malade très jeune éperdue de désir de maternité, car l'avenir obstétrical est certainement bien plus favorable que dans le cas d'une amputation du col. Rien n'empêche du reste, la grossesse étant obtenue, de reconsidérer le problème à la moindre alerte cytologique. Cependant il ne faut pas perdre de vue si l'*amputation du col* donne moins de chance de mener à bien une grossesse, elle est beaucoup plus valable au point de vue carcinologique (foyers pruricentriques, récidives vaginales). Si on espère qu'elle pourra constituer le traitement définitif la technique de Huguier par voie abdominale apporte une solution élégante à l'amputation avec large colpectomie.

Il est bien entendu que si on trouve un épithélioma invasif sur la pièce de conisation ou d'amputation on complète par le *traitement radio-chirurgical* classique dont les 2 temps ne sont en rien gênés par l'intervention locale primitive.

Certains cas particulier sont à considérer.

IV. — E.I.E. du col restant

Si on est sûr que la lésion n'est pas invasive, on peut pratiquer une amputation du col restant, c'est-à-dire une *colpocervicectomie simple*, mais Monsieur Huguier estime qu'il est préférable de pratiquer d'emblée une intervention biopsique tout en étant thérapeutique type *colpocervicectomie élargie* à minima avec

lymphadénectomie. Si l'expérience de l'hôpital Broca est très concluante (5 cas - 5 guérisons) nous préférons quant à nous pratiquer une simple *curiethérapie*.

V. — Les cas des cytologies positives persistantes avec biopsies négatives

Ce point est particulièrement épineux. Avant toute amorce de discussion thérapeutique, il est bien entendu que ce problème ne peut être abordé que sur des réponses de cytologistes particulièrement avertis.

Quand faut-il agir et que faut-il faire ?

Nous avons vu que plus de 50 % des E.I.E. se révèlent en moins de 2 ans ; *il est donc logique de ne pas dépasser le cap d'un an d'observation*. Pendant ce laps de temps il faut répéter les cytologies après avoir éliminé toute cause locale infectieuse, parasitaire en particulier le trichomonas.

Si un bilan complet particulièrement soigneux (colposcopie avec Schiller-biopsie quadrangulaire, curetage de l'endocol et de l'endomètre) s'avère négatif alors que les cytologies positives persistent il faut agir et proposer à la malade une intervention limitée qui pour nous sera une *amputation du col*. La pièce opératoire est ensuite confiée aux anatomo-pathologistes pour une étude en coupes serriées.

VI. --- Découverte d'un E.I.E. au cours d'une grossesse

Pendant la grossesse la fugacité des signes cytologiques alarmant est fréquente. 30% des cytologies se négativent spontanément 3 mois après l'accouchement.

Tout acte chirurgical local sur le col est hémorragique et présente un risque abortif certain. Aussi nous nous limitons à la simple biopsie avec évidemment surveillance colposcopique et cytologie ultérieure. Même en cas d'E.I.E., les quelques mois qui séparent de l'accouchement, n'ont que bien peu de chance de laisser évoluer la lésion. *Il vaut donc mieux attendre celui-ci et reprendre le problème en entier après la période des suites de couches*.

Si les signes cytologiques et histologiques persistent plusieurs mois après l'accouchement, le délai de *6 mois* paraissant un maximum, nous retombons dans le cas précédent.

Même si la cytologie et l'histologie se négativent assez rapidement il ne faudra pas perdre ces malades de vue : en effet récemment Panisot rapporte un cas d'E.I.E. qui avait disparu après l'accouchement et s'est révélé invasif un an après.

Ce schéma thérapeutique nous semble résumer notre point de vue actuel sur la question, mais il ne faut pas manquer de souligner que, comme tout schéma, il supporte tous les inconvénients de rigidité. Si la ligne thérapeutique générale est bien celle que nous concevons il ne faut pas oublier en une telle matière que chaque malade est plus un cas particulier qu'un élément d'un chapitre d'une classification. Ce fait ajouté à l'évolution de nos conceptions dans une thérapeutique dont l'histoire est encore récente, explique les divergences que certains pourront trouver entre la lecture de nos observations et cette conclusion thérapeutique.

Nous avons essayé d'exposer plus le canevas actuel de nos idées qu'une position thérapeutique tranchée. Il est certain que les années à venir risquent de modifier profondément cette manière de voir. La labilité du terrain est ici telle que les meilleurs auteurs ont des avis dissemblables. Pour notre part nous avons pris connaissance avec le plus vif intérêt de travaux dont les conclusions divergent parfois des nôtres. L'avenir seul décantera la question.

CHAPITRE VI

LES RESULTATS

Ils sont très bons dans l'ensemble : en effet, si l'E.I.E. est pur et si la lésion est enlevée en entier, il est permis d'espérer 100 % de bons résultats. Ces résultats vont donc dépendre des moyens d'investigation utilisés et des méthodes thérapeutiques appliquées.

Au terme du Congrès de Nancy où il fut permis de réunir 286 cas, les résultats s'établissent de la manière suivante :

— Nombre total d'accidents : 16 (6 %)

— 2 morts (0,7 %) par embolie

— 4 cancers invasifs ultérieurs (1,4 %)

— 10 récurrences (3,5 %)

— Il est difficile de faire état des résultats aux U.S.A. : deux statistiques importantes 300 et 400 cas, donnent 2 à 3 % de récurrences.

RÉSULTATS DU SERVICE :

Nous n'avons eu aucune complication majeure post-opératoire.

— Nous relevons 2 décès, mais aucun de ceux-ci n'est dû à une évolution maligne de l'E.I.E., puisque l'un est décédée à la suite d'un accident (obs n° 19) et l'autre (obs. n° 6) probablement de vieillesse, ou du cancer du corps utérin associé.

— Une récurrence invasive à 5 ans après une amputation du col pour E.I.E. (obs. n° 18).

— 2 malades ont été perdues de vue.

— 27 ont été revues : avec un *bon résultat* (dont 11 à plus de 5 ans).

— En toute modestie, nous pouvons faire état de très bons résultats, puisque nous n'avons eu aucun décès dû à une évolution maligne de l'E.I.E.

Causes des récidives et des échecs

Il est classique maintenant d'admettre que les causes des récidives ou des cancers secondairement apparus, sont au nombre de 3 :

- *un défaut de résection vaginale ;*
- *intervention locale trop limitée ;*
- *un micro invasif passé inaperçu.*

Il ne faut pas oublier qu'un nouvel E.I.E. est susceptible de se développer, à partir d'une zone saine laissée en place.

— La seule récidive invasive du Service fut secondaire à une amputation du col.

— Enfin toutes ces données sont confirmées par l'expérience de l'Hôpital Broca dans la thèse de P. Morice :

- 20 malades ont eu un traitement conservateur type biopsie-exérèse ou conisation. 6 ont été perdues de vue. 7 fois un traitement complémentaire a été nécessaire.

En conclusion il est permis de penser que si on pratique un bilan soigneux et si on applique un traitement rationnel suffisamment large, on doit obtenir 100 % de guérisons définitives.

CHAPITRE VII

DEPISTAGE

Ce problème a été largement débattu lors de plusieurs congrès, mais il est bon de rappeler que dans l'état actuel de nos connaissances, le seul moyen d'aboutir à de bons résultats, consiste à pratiquer un dépistage systématique et précoce. Ce dépistage est d'autant plus intéressant et rentable dans le cadre de l'E.I.E. qu'on est en droit d'espérer de très bons résultats.

Dépistage systématique

Il consiste à détecter le cancer chez la femme qui ne présente aucun symptôme anormal. Il s'adresse évidemment aux collectivités ; il est fréquemment utilisé aux U.S.A. Il permettrait de découvrir 2 E.I.E. pour 10.000 femmes dans une collectivité donnée. Il serait donc logique que toute femme à partir de 30 ans consulte 1 fois par an pour un examen systématique du col. Mais sa réalisation pratique exige en fait d'énormes moyens. Wolf et Denoix ont bien étudié ce problème ; ils concluent en ces termes :

— « Le Dépistage Systématique global est d'un prix de revient trop élevé pour pouvoir être considéré comme intéressant s'il ne s'attaque qu'au cancer du col ; il n'est réalisable que dans des cas particuliers tels que celui des collectivités limitées (usines, administrations, mutuelles...) comportant relativement peu de membres ; bien que le prix de revient du dépistage reste élevé, le prix global du service ne constitue pas une somme importante pour cette collectivité.

— Le Dépistage non Systématique Orienté, bien que nettement moins onéreux, est encore d'un coût très important.

— Le Dépistage Systématique Orienté, pratiqué dans les Centres Hospitaliers, tel qu'il a lieu dans certains Centres Hos-

pitaliers de la Région Parisienne, paraît, au point de vue financier, la solution du problème la meilleure et la moins onéreuse. »

Dépistage précoce

Nous savons que les résultats sont fonction de la précocité du diagnostic. Mais en fait il existe des obstacles théoriques ; dans l'état actuel de nos connaissances nous savons que la maladie cancer passe par plusieurs phases, dont seule la dernière présente des manifestations cliniques :

- stade précancéreux biologique
- stade précancéreux morphologique
- stade préclinique
- stade de cancer clinique avec symptômes.

L'E.I.E. semble appartenir au stade précancéreux morphologique, c'est-à-dire celui où commence les modifications histologiques et surtout cytologiques ; cependant nous avons vu que déjà à ce stade il existe parfois des manifestations cliniques à type de métrorragies discrètes.

De toute façon ce diagnostic précoce ne peut être réalisé que par un centre bien équipé. Il permet actuellement un dépistage de 4 E.I.E. pour 1.000 dans le cadre du dépistage systématique orienté. Il permet en outre de découvrir davantage de microcarcinomes ou de stade I très précoce : en effet, il paraît illogique du point de vue pratique de séparer ces 2 problèmes ; et il est permis d'espérer aussi qu'à ce stade (stade 1 A) le traitement classique radio-chirurgical donnerait pratiquement 100 % de guérisons comme le confirme la statistique américaine récente de Way-Stanley (1964).

Sans entrer dans les détails de sa réalisation pratique et technique, on peut concevoir ce dépistage de la manière suivante :

— il est imprudent de pratiquer uniquement un test de Schiller, car celui-ci ne permet pas de déceler les formes endocervicales ;

— par contre il faut y associer *systématiquement des frottis*, dont le pourcentage d'erreur est très faible ;

— ainsi l'association Frottis-Schiller permet pratiquement de déceler toutes les formes ;

— toutes les cytologies positives et suspectes sont convoquées secondairement en vue d'un bilan plus complet : colposcopie, frottis de contrôle, biopsie simple, biopsie quadrangulaire, curetage de l'endocol, afin de découvrir les E.I.E. ou les épithéliomas micro-invasifs associés.

Pour aboutir à des résultats valables, le centre de dépistage doit grouper :

- un gynécologue averti ;
- un cytologiste compétent ;
- un anatomo-pathologiste hautement qualifié, car le diagnostic dépend finalement de lui.

Il sera indispensable que le gynécologue, le cytologiste et l'anatomo-pathologiste soient en liaison constante, la confrontation de leurs résultats, ayant dans le domaine scientifique, comme dans le domaine thérapeutique, une importance capitale.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté 31 cas d'Epithéliomas-intraépithéliaux.

1° Pour définir l'E.I.E. on admet en France les critères anatomo-pathologiques adoptés lors du Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de Langue Française à Alger en 1952.

L'étude anatomique nous apporte des renseignements très utiles quant à la localisation topographique de l'E.I.E. ; elle nous permet ainsi de le détecter plus facilement et d'appliquer un traitement rationnel.

2° L'E.I.E. n'est pas toujours asymptomatique puisque nous avons trouvé dans 2/3 des cas des métrorragies à type de petites pertes rosées peu abondantes et intermittentes.

3° La coloscopie permet de diriger électivement une biopsie, et de surveiller attentivement une lésion suspecte.

4° La cytologie peut être actuellement considérée comme un véritable signe d'alarme et nous savons que le pourcentage d'erreur est très faible. Elle s'avère très utile pour détecter les formes localisées au canal cervical.

5° La biopsie quadrangulaire associée au curetage de l'endocol permet de déceler presque toutes les localisations.

6° L'étude des méthodes thérapeutiques nous apprend que les récidives et les évolutions malignes sont dues à des exérèses trop limitées.

7° Nous savons maintenant que l'E.I.E. est une lésion grave, puisqu'il y a 20 à 25 % d'épithéliomas invasifs associés et que le reste est susceptible d'évoluer vers la malignité.

8° La crainte de l'invasion, l'âge souvent jeune des malades, et le désir de maternité de certaines d'entre elles, rendent les indications thérapeutiques très difficiles. En tenant compte de

ces différents facteurs nous avons essayé d'établir un schéma thérapeutique donnant à la malade le maximum de garantie carcinologique en préservant dans la mesure du possible son potentiel féminin.

— Si la femme est âgée ou au voisinage de la ménopause, la curiethérapie constitue un traitement aussi valable que le « Petit Wertheim » sans conservation ovarienne.

— Si la femme a déjà eu des enfants nous estimons que le potentiel d'évolution maligne prime le désir d'autres grossesses ; nous pratiquons dans ce cas un « Petit Wertheim » assorti d'une large colpectomie, avec conservation ovarienne.

— Si la femme est jeune nous pratiquons une conisation ou une amputation du col.

— Si on découvre un épithélioma micro-invasif sur la pièce opératoire, on complète le traitement par une curiethérapie secondaire.

9° Enfin seul le dépistage systématique et très précoce permet de déceler un nombre plus important d'E.I.E. et d'épithéliomas micro-invasifs, dont les chances de guérison sont pratiquement de 100 %.

Vu :

Pour le Doyen, l'Assesseur,
L. REVOL.

Vu :

Le Président de la Thèse,
J. MATHIEU.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 2 Décembre 1965

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AYRE (J.E.). — Etude cyto-biologique des dysplasies du col et des cancers « in situ ». Communication au Congrès International de Cytologie, Paris, mai 1965.
- BRET (J.), COUPEZ (F.). — Colposcopie. Masson et Cie Editeurs.
— Four cases of vaginal recurrences of invasive intraepithelial carcinoma of the uterine cervix. *A.J.O.G.*, 1964, 89, p. 1084.
- BEYER (Jr F.D.). — Topographic study of in situ and microinvasive carcinoma of uterine cervix. *Obstet. and Gynec.*, 1964, 24/1, 116-121.
- BOUTSELIS (J.G.), ULLERY (J.C.). — Intraepithelial carcinoma of the cervix in pregnancy. *A.J.O.G.*, 1964, 90, N° 5, 593-609.
- CHEAO-SEANG-LAN. — L'épithélioma intra-épithélial sur col restant. *J. Chir.* (Paris), 1965, T. 90, n° 3, p. 141.
- CARTIER (R.). — Recherches comparatives colpophotographiques et histopathologiques sur les lésions dystrophiques et cancéreuses du col utérin. *G.O.*, 1964, T. 63, n° 4.
- CONTI (C.), HAOUR (P.), POLLOSSON (E.). — A propos des cas de cytologies positives persistantes avec biopsies négatives. *Bull. Féd. de G. et O.*, 1964, 16, p. 217.
- CONTI (C.). — Thèse Lyon 1960. Application de la mesure photométrique de l'acide Désoxyribonucléique au dépistage cyto-logique des cancers gynécologiques.
- DARGENT (M.). — Perspective d'avenir du dépistage en cancérologie. Pratique cancérologique. *L'Expansion* éditeur.
- DILTS (P.V.), ELESCH (R.H.), GREENE (R.R.). — Re-evaluation of four - quadrant punch biopsies of the cervix. *A.J.O.G.*, 1965, 90, n° 7, p. 961.
- DE BRUX (J.), DUPRÉ-FROMENT (J.). — Les zones de bordure des carcinomes « épidermoïdes » du col utérin. (Etude histologique et pronostique). *Gyn. et Obst.*, 1964, 63, p. 519.
- FUNCK-BRENTANO (P.), MORICARD (R.), PALMER (R.), DE BRUX (J.). — L'épithélioma pavimenteux intra-épithélial du col utérin. XV^e Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française, Alger-Tunis, 1952.
- FRANÇOIS (G.). — Détection précoce et traitement de l'épithélium intra-épithélial du col utérin. *Acta Chirurgica Belgica*, N° 9, décembre 1964.
- FUNNELL (J.D.), HERRILL (J.A.). — Récidive après traitement de l'épithélium intra-épithélial du col utérin. *Bull. Féd. Soc. de G. et O.*, 1964, 16, p. 219.

- FRUHLING (L.), PHILIPPE (E.), RENAUD (R.). — Les épithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin. *Annales d'Anatomie pathologique*, tome 7, n° 2, p. 187 ; n° 3, p. 387 ; n° 4, p. 487.
- FUNCK-BRENTANO (P.). — Traitement de l'épithélioma intra-épithélial. *Traité de Thérapeutique chirurgicale*. Edition Masson et Cie, Tome V, p. 571.
- La valeur nosographique et le potentiel de malignité de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin. *Mémoires Académie de Chirurgie*, déc. 1959, p. 825.
- GUSBERG (S.B.). — Treatment of carcinoma in situ of the cervix. The role of hysterectomy. *Postgrad. Med.*, 1964, 35-2 (128-131).
- GOSSELIN (O.), LAMBOTTE (R.), VERLAINE (Ch.). — La recherche de l'épithélioma intra-épithélial à la polyclinique de l'Université de Liège. *Gynéc. Obstét.*, 1962, 61/5 (668-677).
- HERVET (E.), HUGUIER (J.). — La chirurgie de l'épithélioma intra-épithélial. XIX^e Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française, Nancy, mai 1961. *B.G.O.*, 1961, 13, p. 31.
- HUGUIER (J.), CERBONNET (C.). — Chirurgie de l'Utérus, 1961. Edition Masson et Cie.
- HUGUIER (J.), MAZZUCHETTI. — L'épithélioma intra-épithélial du col utérin. *Journal de Chirurgie*, T. 77, n° 5, 1959, p. 527-537.
- JORDAN (M.J.), BADER (G.M.), DAY (E.). — Carcinoma in situ of the cervix and related lesions au II year prospective study. *A.J.O.G.*, 1964, 89/2 (160-182).
- JONES (M.D.) et al. — Carcinoma of the cervix uteri during Pregnancy. *A.J.O.G.*, 89, n° 3, p. 285.
- KOTTMEIER (H.L.). — Questionable early stromal invasion and minimal invasive cervical carcinoma. *Journal of the international Federation of gynecology and obstetrics*, 1965, vol. 3, n° 1.
- KRIEGER (J.S.). — Conservative treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Post. Grad. Med.*, 1964, 35/2 (124-127).
- KAUFMANN (von C.), OBER (K.G.), HUHN (F.O.). — Das beginnende karzinom der cervix uteri (sog. mikrokarkinom). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Februar 1965. 25 Jahrgang. Heft. 2.
- LOFFREDO (V.). — Procédé de conisation biopsique du col utérin. *Presse médicale*, 72, n° 34, juillet 1964.
- LERCH (M.A.), OKAGAKI (T.), JAMES (H.), AUSTIN (M.D.), KEVORKIAN (A.), YOUNGE (P.A.). — Cytologic Findings in progression of anaplasia (dysplasia) to carcinoma in situ: a progresse report. 7 : 183-186, 1963.

- MORICE (P.). — Evolution et traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin à l'Hôpital Broca de 1950 à 1962. *R.F.G.O.*, février 1965, N° 2.
- MORTON (D.G.). — Incipient carcinoma of the cervix. *A.J.O.G.*, 1964, 90, p. 64.
- Intra-epithelial carcinoma of the uterine cervix. *Post-graduate Medicine*, 1961, Vol. 30, n° 5.
- MARIANNA MASIN, and FRANCIS MASIN. — Desorption technic in differential diagnosis of cervical gysplasias during pregnancy and post partum. *Acta cytologica* 9 : 213-220, 1965.
- NIEBURGS (H.E.) and PUND (E.K.). — Specific Malignant Cells Exfoliated from Preinvasive Cancer of the Cervix Uteri. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 58 : 532, 1949.
- OKAGAKI (T.V.), LEACH (P.A.), YOUNGE, D. Mc KAY and KEVORKIAN (A.Y.). — Diagnosis os anaplasia and carcinoma in situ by differential cell counts. *Acta Cytol.*, 6 : 343, 1962.
- POLLOSSON (E.), CONDI (C.), HAOUR (P.). — Images cytologiques des épithéliomas « in situ » du col utérin. *R.F.G.O.*, 1962, n° 12, p. 761-776.
- PETERSEN (O.). — Transformation des épithéliomas intra-épithéliaux en épithéliomas invasifs. *R.F.G.O.*, 1961, n° 19, p. 815.
- PARHAM (K.J.), HESTER (Jr L.L.), BROWN (Jr E.H.). — Intraepithelial carcinoma of the cervix uteri. *J.S.C. Med. Ass.*, 1963, 59/6 (197-202).
- PAPANICOLAOU (C.N.) and TRAUT (H.F.). — Diagnosis of uterine cancer by the vaginal Smear. *New-York Commonwealth Fund.*, 1943 : 31-32.
- ROUX (G.), FUNCK-BRENTANO (P.), LAMARQUE, BACLESSE, MORICARD (R.). — Le cancer du col utérin aux stades 0 et 1. Congrès Français de Chirurgie, Paris, 1965.
- RIVIÈRE (M.), CHASTRUSSE (L.), LESBATS (G.) et TAHIRI (N.). — Conséquences obstétricales des amputations du col. *R.F.G.O.*, 1964, 59 A, n° 11.
- REVUE FRANÇAISE DE GYN. ET D'OBST., 1961, n° 99 - 10 - 12, 56^e année. — Epithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux cervicaux.
- REAGAN (J.W.). — The cytological Recognition of carcinoma in situ. *Cancer*, 4 : 255, 1951.
- REAGAN (J.W.) and HAMONIC (M.J.). — The cellular Pathology in Carcinoma in situ. A Cytohistopathological correlation. *Cancer*, 9 : 385, 1956.
- REAGAN (J.W.), SEIDEMANN (I.L.) and SARACUSA (Y.). — The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*, 6 : 224, 1953.
- ROBERTS (T.W.) et LINKINS (T.). — Differenciation between intra-mucosal and invasive carcinoma of the cervix by cytologic smear. It is reliable ? *Acta cytologica* 3 : 280-283, 1964.

- SONG (J.), TURNER (J.). — Lymphatic spread of carcinoma in situ of uterine cervix. *Arch. Path.*, 1963, 75/1, 11-17.
- SYMPOSIUM sur l'épithélioma in situ : *Acta Cytologica* 5 : 422-436, 1961.
- SYMPOSIUM sur l'épithélioma in situ : *Acta Cytologica* 5 : 439-450, 1961.
- UYTTENBROECK (F.). — Lésions exocervicales prémaligènes. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst.*, 1964, 16/2 (120-130).
- VARGA (A.). — Prognostic accuracy of cervical cone biopsy in determination of the management of carcinoma in situ. *A.J.O.G.*, 1964, 90/7, p. 957.
- WAY, STANLEY. — Microinvasive carcinoma of the cervix. *Acta cytologica*, Vol. 8, N° 1, January-February 1964, p. 14.
- WAGNER et SCHLAIGH. — Le problème des régressions des épithéliomas atypiques du col. *Arch. Gynäck.*, 1964, 199, p. 379.
- WEEKES (L.R.), ELSTON (J.H.), GALLIVAN (W.). — Ten year study of carcinoma in situ. *J. Nat. Med. Ass. (N.J.)*, 1962, 54/6 (662-668).
- WECHSLER (R.), WOLFF (J.P.), TOURNEUR (R.). — « Epithélioma in situ ». Cancer du col utérin et grossesse. *Société Française de Gynécologie*, nov. 1964.
- WIELD (G.L.) and DEL SOL (J.W.). — Is it possible to differentiate differentiation of non-invasive and invasive cervical carcinoma in situ by means of exfoliative cytology ? *Acta Gynec. (Madrid)*, 9/7, 49, 1958.
- WIED (G.L.). — The potentialities of the smear technique of the differentiation of non-invasive and invasive cervical carcinoma. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 71 : 793-805, 1956.
- WOLFF (J.P.) et DENOIX (P.F.). — Les possibilités théoriques et la rentabilité éventuelle du dépistage précoce du cancer du col utérin. *Gynécologie pratique*, tome XI, n° 5. 1960.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
<i>Chapitre Premier</i> — Anatomie pathologique	17
<i>Chapitre II</i> — Observations	33
<i>Chapitre III</i> — Moyens de détection et de diagnostic de l'E.I.E.	59
<i>Chapitre IV</i> — Les méthodes thérapeutiques	71
<i>Chapitre V</i> — Les indications thérapeutiques	83
<i>Chapitre VI</i> — Les résultats	95
<i>Chapitre VII</i> — Dépistage	97
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103

